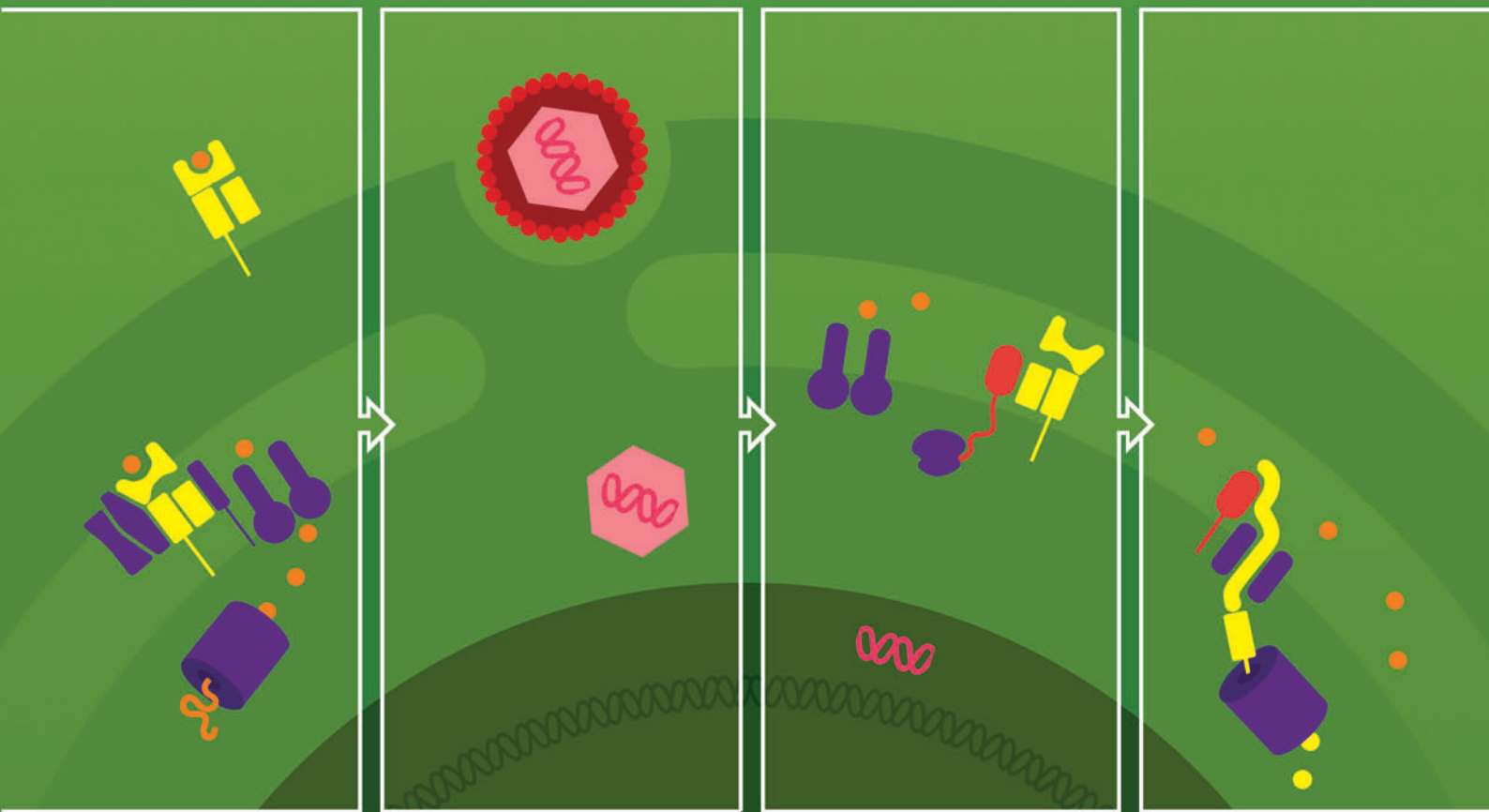


imuno biologia

7ª Edição

de Janeway



Kenneth Murphy • Paul Travers

Mark Walport



Inclui
CD-ROM



Equipe de tradução:

Ana Paula Franco Lambert (cap. 2)

Farmacêutica bioquímica.

Mestre em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Doutoranda em Biologia Celular e Molecular na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Professora do Departamento de Ciências Biomédicas da Universidade de Caxias do Sul (UCS).

Christian Viezzer (cap. 6)

Biólogo.

Mestre em Engenharia e Tecnologia de Materiais pela PUCRS.

Doutorando em Engenharia de Minas, Metalúrgica e Materiais na UFRGS.

Cristina Beatriz C. Bonorino (cap. 5)

Bióloga.

Mestre em Genética pela UFRGS.

Doutora em Imunologia pela UFRGS/University of Colorado, USA.

Professora da Faculdade de Biociências pela PUCRS.

Denise C. Machado (iniciais, apêndice I, cap. 4, cap. 7, cap. 8 e índice remissivo)

Bióloga.

Mestre em Genética pela UFRGS.

Doutora em Imunologia pela University of Sheffield, Inglaterra.

Professora da Faculdade de Medicina e pesquisadora do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS.

Florencia María Barbé-Tuana (cap. 12, 14)

Bioquímica.

Mestre e Doutora em Ciências Médicas: Nefrologia Básica pela UFRGS.

Gaby Renard (cap. 9)

Médica veterinária.

Mestre e doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica pela UFRGS.

Pesquisadora da Quatro G Pesquisa & Desenvolvimento/TECNO PUC.

Gustavo Leivas Barbosa (cap. 13)

Biólogo.

Mestre em Pediatria e Saúde da Criança pela Faculdade de Medicina da PUCRS.

Doutorando em Pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de Medicina da PUCRS.

Isabel Cristina Ribas Werlang (cap. 11, 15)

Farmacêutica bioquímica.

Mestre e Doutoranda em Biologia Celular e Molecular na UFRGS.

Lucien Peroni Gualdi (cap. 1, 16, apêndices II a V, glossário)

Fisioterapeuta.

Mestranda em Pediatria e Saúde da Criança na PUCRS.

Paula Müssnich de Freitas (cap. 3)

Bióloga.

Mestre em Gerontologia Biomédica pela PUCRS.

Vanessa Argondizo dos Santos (cap. 10)

Bióloga.

Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela PUCRS.

Doutoranda em Medicina e Ciências da Saúde na PUCRS.

Kenneth Murphy

Washington University School
of Medicine, St. Louis

• **Paul Travers** •

Anthony Nolan Research
Institute, London

Mark Walport

The Wellcome Trust,
London

Com a colaboração de:

Michael Ehrenstein

University College London, Division of Medicine

Claudia Mauri

University College London, Division of Medicine

Allan Mowat

University of Glasgow

Andrey Shaw

Washington University School of Medicine, St. Louis

imuno biologia

7ª Edição **de Janeway**

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Denise C. Machado

Bióloga. Mestre em Genética pela UFRGS.

Doutora em Imunologia pela University of Sheffield, Inglaterra.

Professora da Faculdade de Medicina e pesquisadora do Instituto de
Pesquisas Biomédicas da PUCRS.



2010

Obra originalmente publicada sob o título *Janeway's immunobiology*, 7th Edition.

ISBN 9780815341239

© 2008 by Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC
All Rights Reserved. Authorized translation from English language edition published
by Garland Science, part of Taylor & Francis Group LLC.

Capa: *Mário Röhnelt*

Preparação de original: *Magda Regina Chaves*

Leitura final: *Lara Gobhardt Martins*

Editora Sênior - Biociências: *Letícia Bispo de Lima*

Editoração eletrônica: *Techbooks*

M978i Murphy, Kenneth.
Imunobiologia de Janeway [recurso eletrônico] / Kenneth
Murphy, Paul Travers, Mark Walport ; tradução Ana Paula
Franco Lambert ... [et al.]. – 7.ed. – Porto Alegre : Artmed,
2010.

Editado também como livro impresso em 2010.
ISBN 978-85-363-2175-2

1. Imunologia. I. Título. II. Travers, Paul. III. Walport,
Mark.

CDU 616-097



Catálogo na publicação: Renata de Souza Borges CRB-10/1922

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED® EDITORA S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer
formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web
e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO

Av. Angélica, 1091 - Higienópolis
01227-100 São Paulo SP
Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Agradecimentos

Agradecemos aos seguintes especialistas, que leram parte ou toda a 6ª e/ou 7ª edição, contribuindo com sugestões valiosas para esta nova edição.

Capítulo 1: Hans Acha-Orbea, Université de Lausanne; Leslie Berg, University of Massachusetts Medical Center; Michael Cancro, University of Pennsylvania; Elizabeth Godrick, Boston University; Michael Gold, University of British Columbia; Harris Goldstein, Albert Einstein College of Medicine; Kenneth Hunter, University of Nevada, Reno; Derek McKay, McMaster University; Eleanor Metcalf, Uniformed Services University of the Health Sciences, Maryland; Carol Reiss, New York University; Maria Marluce dos Santos Vilela, State University of Campinas Medical School, Brazil; Heather Zwickey, National College of Natural Medicine, Oregon.

Capítulo 2: Alan Aderem, Institute for Systems Biology, Washington; John Atkinson, Washington University School of Medicine, St. Louis; Marco Colonna, Washington University School of Medicine, St. Louis; Jason Cyster, University of California, San Francisco; John Kearney, The University of Alabama, Birmingham; Lewis Lanier, University of California, San Francisco; Ruslan Medzhitov, Yale University School of Medicine; Alessandro Moretta, University of Genova, Italy; Gabriel Nunez, University of Michigan Medical School; Kenneth Reid, University of Oxford; Robert Schreiber, Washington University School of Medicine, St. Louis; Caetano Reis e Sousa, Cancer Research UK; Andrea Tenner, University of California, Irvine; Eric Vivier, Université de la Méditerranée Campus de Luminy; Wayne Yokoyama, Washington University School of Medicine, St. Louis.

Capítulo 3: David Davies, NIDDK, National Institutes of Health, US; K. Christopher Garcia, Stanford University; David Fremont, Washington University School of Medicine; Bernard Malissen, Centre d'Immunologie Marseille-Luminy; Ellis Reinherz, Harvard Medical School; Roy Marriuzza, University of Maryland Biotechnology Institute; Robyn Stanfield, The Scripps Research Institute; Ian Wilson, The Scripps Research Institute.

Capítulo 4: Fred Alt, Harvard Medical School; David Davies, NIDDK, National Institutes of Health, US; Amy Kenter, University of Illinois, Chicago; Michael Lieber, University of Southern California; John Manis, Harvard Medical School;

Michael Neuberger, University of Cambridge; David Schatz, Yale University School of Medicine; Barry Sleckman, Washington University School of Medicine, St. Louis.

Capítulo 5: Paul Allen, Washington University School of Medicine, St. Louis; Siamak Bahram, Centre de Recherche d'Immunologie et d'Hématologie; Michael Bevan, University of Washington; Peter Cresswell, Yale University School of Medicine; David Fremont, Washington University School of Medicine, St. Louis; K. Christopher Garcia, Stanford University; Ted Hansen, Washington University School of Medicine, St. Louis; Jim Kaufman, Institute for Animal Health, UK; Philippa Marrack, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center, Denver; Jim McCluskey, University of Melbourne, Victoria; Jacques Neefjes, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam; Chris Nelson, Washington University School of Medicine, St. Louis; Hans-Georg Rammensee, University of Tübingen, Germany; John Trowsdale, University of Cambridge; Emil Unanue, Washington University School of Medicine, St. Louis.

Capítulo 6: Leslie Berg, University of Massachusetts Medical Center; John Cambier, University of Colorado Health Sciences Center; Doreen Cantrell, University of Dundee, UK; Andy Chan, Genentech, Inc.; Gary Koretzky, University of Pennsylvania School of Medicine; Gabriel Nunez, University of Michigan Medical School; Anton van der Merwe, University of Oxford; Andre Veillette, Institut de Recherches Cliniques de Montréal; Art Weiss, University of California, San Francisco.

Capítulo 7: Avinash Bhandoola, University of Pennsylvania; B.J. Fowlkes, National Institutes of Health, US; Richard Hardy, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia; Kris Hogquist, University of Minnesota; John Kearney, The University of Alabama, Birmingham; Dan Littman, New York University School of Medicine; John Monroe, University of Pennsylvania Medical School; David Raulet, University of California, Berkeley; Ellen Robey, University of California, Berkeley; Harinder Singh, University of Chicago; Barry Sleckman, Washington University School of Medicine, St. Louis; Briggitta Stockinger, National Institute for Medical Research, London; Paulo Vieira, Institut Pasteur, Paris; Harald von Boehmer, Harvard Medical School; Rose Zamoyska, National Institute for Medical Research, London.

Capítulo 8: Rafi Ahmed, Emory University School of Medicine; Michael Bevan, University of Washington; Frank Carbone, University of Melbourne, Victoria; Bill Heath, University of Melbourne, Victoria; Tim Ley, Washington University School of Medicine, St. Louis; Anne O'Garra, The National Institute for Medical Research, London; Steve Reiner, University of Pennsylvania School of Medicine; Robert Schreiber, Washington University School of Medicine, St. Louis; Casey Weaver, The University of Alabama, Birmingham; Marco Colonna, Washington University School of Medicine, St. Louis.

Capítulo 9: Michael Cancro, University of Pennsylvania; Robert H. Carter, The University of Alabama, Birmingham; John Kearney, The University of Alabama, Birmingham; Garnett Kelsoe, Duke University; Michael Neuberger, University of Cambridge.

Capítulo 10-11: Rafi Ahmed, Emory University School of Medicine; Charles Bangham, Imperial College, London; Jason Cyster, University of California, San Francisco; David Gray, The University of Edinburgh; Dragana Jankovic, National Institutes of Health; Michael Lamm, Case Western University; Antonio Lanzavecchia, Institute for Research in Biomedicine, Switzerland; Sara Marshall, Imperial College, London; Allan Mowat, University of Glasgow; Gabriel Nunez, University of Michigan Medical School; Michael Oldstone, The Scripps Research Institute; Michael Russell, SUNY, Buffalo; Federica Sallusto, Institute for Research in Biomedicine, Switzerland; Philippe Sansonetti, Institut Pasteur, Paris; Alan Sher, National Institutes of Health, US.

Capítulo 12: Mary Collins, University College, London; Alain Fischer, Groupe Hospitalier Necker-Enfants-Malades, Paris; Raif Geha, Harvard Medical School; Paul Klennerman, University of Oxford; Dan Littman, New York University

School of Medicine; Michael Malim, King's College; Sarah Rowland-Jones, University of Oxford; Adrian Thrasher, University College, London.

Capítulo 13: Cezmi Akdis, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research; Raif Geha, Harvard Medical School; Barry Kay, Imperial College, London; Gabriel Nunez, University of Michigan Medical School; Harald Renz, Philipps Universität Marburg, Germany; Alan Shaffer, Harvard Medical School.

Capítulo 14: Antony Basten, The University of Sydney; Lucienne Chatenau, Groupe Hospitalier Necker-Enfants-Malades, Paris; Maggie Dallman, Imperial College, London; Anne Davidson, Albert Einstein College of Medicine; Betty Diamond, Albert Einstein College of Medicine; Rikard Holmdahl, Lund University, Sweden; Laurence Turka, University of Pennsylvania School of Medicine; Kathryn Wood, University of Oxford.

Capítulo 15: Filippo Belardinelli, Istituto Superiore di Sanita, Italy; Benny Chain, University College, London; Lucienne Chatenau, Groupe Hospitalier Necker-Enfants-Malades, Paris; Robert Schreiber, Washington University School of Medicine, St. Louis; Ralph Steinman, The Rockefeller University; Richard Williams, Imperial College, London.

Capítulo 16: Max Cooper, The University of Alabama, Birmingham; Jim Kaufman, Institute for Animal Health, UK; Gary Litman, University of South Florida; Ruslan Medzhitov, Yale University School of Medicine.

Agradecemos de modo especial a Matthew Vogt, pela leitura cuidadosa da 1ª impressão desta nova edição.

Os autores

Prefácio

Este livro tem como objetivo ser uma introdução à imunologia para estudantes de medicina, biologia avançada, estudantes de graduação e cientistas de outras áreas que desejam aprender mais sobre o sistema imune. É uma tentativa de apresentar o campo da imunologia de um ponto de vista consistente, o da interação do hospedeiro com o ambiente que contém muitas espécies de microrganismos potencialmente nocivos. A justificativa para isso reside no fato de que a ausência de um ou mais componentes do sistema imune é, virtualmente, esclarecido pelo aumento da suscetibilidade a uma ou mais infecções específicas. Assim, acima de tudo, o sistema imune existe para proteger o hospedeiro da infecção, e sua história evolutiva deve ter sido moldada, principalmente, por este desafio. Outros aspectos da imunologia, como alergia, autoimunidade, rejeição de enxerto e imunidade aos tumores, são tratados como variação desta função protetora básica. Nesses casos, a natureza do antígeno é a variável principal.

Nesta 7ª edição, todos os capítulos foram atualizados para incorporar novas observações que permitiram expandir o conhecimento e o entendimento a respeito do sistema imune. Os exemplos influenciam as novas pesquisas relacionadas aos receptores NK, a compreensão mais aprofundada sobre o papel da citidina desaminase induzida por ativação (AID) na produção da diversidade dos anticorpos, as imunoevasinas virais, a apresentação cruzada de antígenos para as células T, as subpopulações de células dendríticas de células T e os novos receptores inatos que reconhecem os patógenos. O capítulo sobre evolução inclui novas descobertas sobre as formas alternativas de imunidade adaptativa tanto em invertebrados quanto em organismos superiores. Os capítulos clínicos contêm novas seções a respeito da doença celíaca e seus mecanismos, a doença de Crohn e as estratégias para o tratamento do câncer. Novas questões para discussão foram acrescentadas no final de cada capítulo. Essas questões podem ser usadas para revisão ou como base para discussões, tanto em sala de aula quanto em grupos de estudo informais. O CD-ROM que acompanha este livro foi expandido e aprimorado.

Após uma revisão geral e abrangente sobre o sistema imune no Capítulo 1, os mecanismos da imunidade inata são tratados no Capítulo 2 como um importante sistema de proteção e como precursores necessários para a resposta imune adaptativa. A abrangência dos receptores Toll foi estendida

e atualizada, refletindo-se o rápido progresso neste campo nos últimos três anos, e a descrição das diferentes famílias de receptores inibidores e ativadores NK foi revisada para abarcar o conhecimento crescente a respeito destes últimos. O conteúdo sobre patógenos que se encontrava no início do Capítulo 10 nas edições anteriores foi colocado no Capítulo 2, fornecendo-se uma introdução mais completa sobre infecção no início do livro. Após uma discussão a respeito da imunidade inata, a ênfase passa a ser sobre a imunidade adaptativa, pois conhecemos muito mais sobre esse assunto graças aos esforços da maioria dos imunologistas. O tema central do texto subsequente é a seleção clonal dos linfócitos.

Como na 6ª edição, consideramos duas linhagens de linfócitos – os linfócitos B e os linfócitos T – juntos e não separados, pois parece que mecanismos comuns estão atuando em ambos os tipos celulares. Um exemplo é o rearranjo dos segmentos gênicos para produzir os receptores através dos quais os linfócitos reconhecem o antígeno (Capítulo 4). O Capítulo 5, sobre o reconhecimento do antígeno, foi atualizado para incluir a apresentação cruzada de antígenos pelas moléculas do MHC de classe I e a interferência das imunoevasinas virais na apresentação de antígenos. O Capítulo 6, sobre sinalização, foi revisado para descrever as vias de sinalização de células T com mais detalhes, apresentando uma discussão mais extensa e atualizada sobre a sinalização coestimuladora. O Capítulo 7 foi reorganizado, de modo que o desenvolvimento dos linfócitos B e T encontram-se em seções separadas.

Os Capítulos 8 e 9 apresentam de forma cuidadosa as funções efetoras das células B e T separadamente, pois diferentes mecanismos estão envolvidos. Atualizamos e estendemos a discussão a respeito das células dendríticas e incluímos as recentes descobertas sobre as subpopulações de células T, as células T_H17 e T_{reg} (Capítulo 8). Tivemos a oportunidade de redefinir o Capítulo 10, sobre a natureza dinâmica da resposta imune contra a infecção, desde a imunidade inata até a formação da memória imunológica. Incluímos os avanços recentes a respeito das mudanças temporais que ocorrem nas subpopulações de células T durante a resposta imune e sobre a natureza da memória imunológica. Devido ao crescente papel na defesa imune, criamos um novo capítulo inteiramente dedicado à imunidade de mucosa (Capítulo 11).

Os três capítulos subsequentes (Capítulos 12 a 14) explicam principalmente como doenças como o HIV/AIDS, a autoi-

munidade ou a alergia podem ser causadas por imunodeficiências hereditárias ou adquiridas ou por uma falha ou disfunção dos mecanismos imunes. Como nosso conhecimento a respeito das causas das doenças é crescente, esses capítulos estão mais extensos, incluindo a descrição das síndromes para as quais novos defeitos gênicos foram identificados. Esses capítulos, que descrevem as falhas do sistema imune na manutenção da saúde do organismo, são seguidos pelo Capítulo 15, sobre a manipulação da resposta imune por meio da vacinação e outros métodos na tentativa de combater não somente as doenças infecciosas, mas também o câncer e a rejeição de transplantes. Estes quatro capítulos foram extensamente revisados e atualizados, de modo especial com relação à nova geração da terapêutica “biológica”, que está sendo introduzida na prática médica.

O livro é finalizado com um capítulo atualizado (Capítulo 16) sobre a evolução do sistema imune nos animais. As análises das sequências genômicas de invertebrados e vertebrados inferiores têm permitido uma nova visão acerca da sofisticação das defesas imunes dos invertebrados e a descoberta de que nosso sistema imune adaptativo baseado em anticorpos e células T não é a única maneira de produzir uma imunidade adaptativa.

Esta 7ª edição inclui um CD-ROM*, que traz animações originais baseadas nas figuras do livro e vídeos selecionados de experimentos visualmente atraentes. As animações foram revisadas e atualizadas para esta edição, contando com cinco novas animações: Infecção pelo HIV, Resposta DTH, Evasinas Virais, Reconhecimento Inato de Patógenos e Receptores de Reconhecimento de Patógenos.

Esta edição foi renomeada *Imunobiologia de Janeway* em memória a Charles A. Janeway, o qual originalmente criou este livro-texto e foi inspiração contínua até sua morte em 2003. Andrey Shaw, da Washington University School of Medicine, St. Louis, revisou o Capítulo 6 sobre transdução

de sinais detalhadamente e o atualizou. Allan Mowat, da University of Glasgow, fez o mesmo no Capítulo 11 sobre imunidade de mucosa; Claudia Mauri (Capítulos 12 e 14) e Michael Ehrenstein (Capítulos 13 e 15), da University College London, revisaram e atualizaram os capítulos clínicos. O Apêndice III, Citocinas e seus Receptores, foi atualizado e reorganizado por Robert Schreiber, da Washington University School of Medicine, St. Louis. Joost Oppenheim, do National Cancer Institute, Washington, D.C., atualizou o Apêndice IV, Quimiocinas e seus Receptores. Somos muito gratos a eles pelo esforço e cuidado que tiveram com estas revisões.

Colaboradores, ilustradores e editores foram essenciais na produção deste livro. Fomos beneficiados com a experiência de Eleanor Lawrence, editora desde o início, e do talento artístico e criatividade de Matthew McClements, nosso ilustrador desde a 2ª edição. Sua “memória institucional” sustenta a coerência desta edição amplamente atualizada. Na Garland, Mike Morales criou as atraentes animações que fazem com que importantes conceitos tomem vida. Nenhum desses esforços seria produtivo sem a hábil (mas paciente) coordenação de Sigrid Masson e as criteriosas sugestões e o apoio contínuo de nossa editora, Denise Schanck. Kenneth Murphy agradece a Theresa Murphy e a Paul, Mike, Mark e Jason por seu apoio e estímulo. Paul Travers agradece a Rose Zamoyska por sua paciência infinita e seu apoio. Mark Walport agradece a sua esposa, Julia, e a seus filhos, Louise, Robert, Emily e Fiona, por sua paciência e apoio irrestritos.

Expressamos especial agradecimento a todas as pessoas que leram partes ou todos os capítulos da 6ª edição, bem como os esboços da 7ª edição, e que nos sugeriram como poderíamos melhorá-la. Seus nomes estão indicados por capítulos nas páginas v e vi. Todos os esforços são destinados à produção de um livro-texto sem erros, no entanto, é possível que eventualmente seja encontrado algum e ficaríamos muito agradecidos se você pudesse nos comunicar a respeito.

CD-ROM com animações e vídeos em imunobiologia

As animações e vídeos selecionados para este CD-ROM ilustram conceitos importantes abordados no livro, sendo

uma importante ferramenta de aprendizagem. Os vídeos estão indicados com (V).

Parte I

- 2-1 Reconhecimento Inato de Patógenos
- 2-2 Fagocitose
- 2-3 Receptores de Reconhecimento de Patógenos
- 2-4 Sistema do Complemento
- 2-5 Adesão de Rolamento
- 2-6 Rolamento de Leucócitos (V)
- 2-7 Extravasamento de Leucócitos

* Em www.artmed.com.br (Área do professor), professores terão acesso às figuras da obra, em formato PowerPoint, que poderão ser utilizadas como recurso didático em sala de aula.



Parte II

- 4-1 Recombinação Gênica
- 5-1 Processamento das Moléculas do MHC de Classe I
- 5-2 Infecção Intracelular por *Listeria* (V)
- 5-3 Processamento de Moléculas do MHC de Classe II
- 5-4 Evasinas virais

Parte III

- 6-1 Balsas Lipídicas
- 6-2 Sinalização do TCR
- 6-3 Células T Ativadas (V)
- 6-4 A MAP Quinase
- 6-5 Sinalização de Citocina
- 6-6 Sinalização de Quimiocina
- 6-7 Indução da Apoptose
- 7-1 Desenvolvimento Celular
- 7-2 Desenvolvimento no Linfonodo

Parte IV

- 8-1 A Morte das Células T
- 8-2 Migração de Células Dendríticas
- 8-3 Interação TCR-APC
- 8-4 Sinapse Imunológica (V)
- 8-5 Liberação dos Grânulos de Células T
- 10-1 A Resposta Imune
- 10-2 Quimiotaxia (V)
- 10-3 Tráfego dos Linfócitos
- 10-4 Alojamento dos Linfócitos (V)
- 10-5 Centros Germinativos

Parte V

- 11-1 Deriva Antigênica
- 11-2 Mudança Antigênica
- 12-1 Infecção pelo HIV
- 13-1 Resposta DTH

Sumário

Parte I

Introdução à Imunobiologia e à Imunidade Inata

- 1** Conceitos Básicos em Imunologia 1
- 2** Imunidade Inata 39

Parte II

Reconhecimento do Antígeno

- 3** Reconhecimento do Antígeno pelos Receptores de Células B e de Células T 111
- 4** A Geração dos Receptores de Antígenos dos Linfócitos 143
- 5** Apresentação de Antígenos para os Linfócitos T 181

Parte III

Desenvolvimento de Repertórios dos Receptores dos Linfócitos Maduros

- 6** Sinalização por meio de Receptores do Sistema Imune 219
- 7** Desenvolvimento e Sobrevivência dos Linfócitos 257

Parte IV

Resposta Imune Adaptativa

- 8** Imunidade Mediada por Células T 321
- 9** Resposta Imune Humoral 377

- 10** Dinâmica da Imunidade Adaptativa 419

- 11** O Sistema Imune de Mucosa 457

Parte V

Sistema Imune na Saúde e na Doença

- 12** Falhas nos Mecanismos de Defesa do Hospedeiro 495
- 13** Alergia e Hipersensibilidade 553
- 14** Autoimunidade e Transplante 597
- 15** Manipulação da Resposta Imune 653

Parte VI

Origens das Respostas Imunes

- 16** Evolução do Sistema Imune 709

- Apêndice I** Ferramentas dos Imunologistas 731

- Apêndice II** Antígenos CD 779

- Apêndice III** Citocinas e Seus Receptores 795

- Apêndice IV** Quimiocinas e Seus Receptores 798

- Apêndice V** Constantes Imunológicas 800

- Biografias 801

- Glossário 802

- Índice 835

Sumário Detalhado

Parte I

Introdução à Imunobiologia e à Imunidade Inata

1 Conceitos Básicos em Imunologia 1

Princípios da imunidade inata e adaptativa 3

1-1 Funções da resposta imune	3
1-2 As células do sistema imune derivam de precursores da medula óssea	5
1-3 A linhagem mieloide compreende a maioria das células do sistema imune inato	5
1-4 Os linfócitos do sistema imune adaptativo e as células matadoras naturais da imunidade inata pertencem à linhagem linfóide	8
1-5 Linfócitos amadurecem na medula óssea ou no timo e então se reúnem nos tecidos linfóides por todo o organismo	9
1-6 A maioria dos agentes infecciosos ativa o sistema imune inato e induz a uma resposta inflamatória	10
1-7 A ativação de células apresentadoras de antígeno especializadas é o primeiro passo necessário para indução da imunidade adaptativa	12
1-8 O sistema imune inato permite uma discriminação inicial entre o próprio e o não-próprio	13
1-9 Os linfócitos ativados pelo antígeno dão origem a clones de células efetoras específicas para o antígeno que medeiam a imunidade adaptativa	13
1-10 A seleção clonal de linfócitos é o princípio central da imunidade adaptativa	14
1-11 A estrutura da molécula de anticorpo ilustra o problema central da imunidade adaptativa	15
1-12 Cada linfócito em desenvolvimento produz um único receptor antigênico por meio de rearranjos dos segmentos gênicos dos seus receptores	16
1-13 As imunoglobulinas ligam uma ampla variedade de estruturas químicas, enquanto os receptores de células T são especializados no reconhecimento de antígenos estranhos como fragmentos peptídicos ligados às proteínas do complexo de histocompatibilidade principal	17
1-14 O desenvolvimento e a sobrevivência dos linfócitos são determinados por sinais recebidos através de seus receptores antigênicos	18
1-15 Os linfócitos encontram e respondem ao antígeno nos órgãos linfóides periféricos	18
1-16 A interação com outras células bem como com antígenos é necessária à ativação dos linfócitos	23
1-17 Os linfócitos ativados por antígenos proliferam nos órgãos linfóides periféricos, gerando células efetoras e memória imunológica	23
Resumo	27

Os mecanismos efetores da imunidade adaptativa 27

1-18 Anticorpos lidam com formas extracelulares de patógenos e seus produtos tóxicos	28
1-19 As células T são necessárias para controlar os patógenos intracelulares e para ativar as repostas das células B contra a maioria dos antígenos	30
1-20 As células T CD4 e CD8 reconhecem os peptídeos ligados a duas classes diferentes de moléculas do MHC	32
1-21 Defeitos no sistema imune resultam no aumento da suscetibilidade à infecção	34
1-22 Entender a resposta imune adaptativa é importante para o controle das alergias, das doenças autoimunes e da rejeição de órgãos transplantados	35
1-23 A vacinação é o meio mais eficaz de controlar as doenças infecciosas	36
Resumo	37
Resumo do Capítulo 1	37

2 Imunidade Inata 39

A linha de frente da defesa do hospedeiro 40

2-1 As doenças infecciosas são causadas por diversos agentes que vivem e se replicam em seus hospedeiros	41
2-2 Os agentes infecciosos devem superar as defesas inatas do hospedeiro para estabelecer um foco de infecção	44
2-3 As superfícies epiteliais do organismo são as primeiras linhas de defesa contra infecções	46
2-4 Muitos patógenos são reconhecidos, ingeridos e mortos pelos fagócitos logo após entrarem nos tecidos	48
2-5 O reconhecimento do patógeno e a destruição dos tecidos iniciam uma resposta inflamatória	50
Resumo	52

Reconhecimento de padrões do sistema imune inato 53

2-6 Receptores com especificidade para as moléculas dos patógenos reconhecem padrões de motivos estruturalmente repetidos	54
2-7 Os receptores semelhantes ao Toll são receptores de sinalização que distinguem diferentes tipos de patógenos e direcionam uma resposta imune adequada	56
2-8 Os efeitos do lipopolissacarídeo bacteriano nos macrófagos são mediados pela ligação do CD14 ao receptor TLR-4	57
2-9 As proteínas NOD atuam como sensores intracelulares de infecções bacterianas	58

2-10 A ativação dos receptores semelhantes ao Toll e proteínas NOD disparam a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas coestimulatórias	58
Resumo	59

O sistema do complemento e a imunidade inata. 61

2-11 O complemento é um sistema de proteínas do plasma que é ativado pela presença do patógeno.	61
2-12 O complemento interage com patógenos, marcando-os para a destruição pelos fagócitos.	62
2-13 A via clássica é iniciada pela ativação do complexo C1	64
2-14 A via da lectina é homologa à via clássica	65
2-15 A ativação do complemento está basicamente confinada à superfície na qual é iniciada	67
2-16 A hidrólise de C3 dá início à via alternativa do complemento	69
2-17 Membranas e proteínas plasmáticas que regulam a formação e a estabilidade da convertase de C3 determinam o prolongamento da ativação do complemento de acordo com circunstâncias diferentes	69
2-18 A convertase C3 ligada à superfície deposita uma grande quantidade de fragmentos de C3b na superfície do patógeno e gera a atividade da convertase C5	73
2-19 A ingestão de patógenos marcados com proteínas do complemento pelos fagócitos é mediada por receptores ligados às proteínas do complemento.	73
2-20 Pequenos fragmentos de algumas proteínas do complemento podem iniciar uma resposta inflamatória local.	75
2-21 As proteínas terminais do complemento polimerizam para formar poros nas membranas que podem matar certos patógenos.	75
2-22 As proteínas de controle do complemento regulam as três vias de ativação do complemento e protegem o hospedeiro de seus efeitos destrutivos	78
Resumo	81

Respostas inatas induzidas por infecção 82

2-23 Os macrófagos ativados secretam diversas citocinas que têm uma variedade de efeitos locais e distantes	83
2-24 As quimiocinas liberadas por fagócitos e células dendríticas recrutam células para os locais de infecção	83
2-25 As moléculas de adesão celular controlam as interações entre os leucócitos e as células endoteliais durante uma resposta inflamatória	87
2-26 Os neutrófilos constituem a primeira população celular que atravessa as paredes dos vasos e entra nos locais de inflamação.	88
2-27 O fator de necrose tumoral- α é uma citocina importante que ativa a contenção local da infecção, mas induz choque quando liberada sistemicamente	90
2-28 As citocinas liberadas pelos macrófagos ativam a resposta de fase aguda.	92
2-29 Os interferons induzidos pela infecção viral contribuem para a resposta do hospedeiro	94
2-30 As células NK são ativadas por interferons e citocinas derivadas de macrófagos para atuarem como uma defesa precoce contra certas infecções intracelulares	95
2-31 As células NK possuem receptores para as moléculas próprias que inibem sua ativação contra células hospedeiras não-infectadas.	96
2-32 As células NK carregam receptores que ativam sua função de matar em resposta a ligantes expressos em células infectadas e em células tumorais	99

2-33 Os receptores NKG2D ativam caminhos de sinalização diferentes dos outros receptores NK ativados	100
2-34 Várias subpopulações de linfócitos se comportam como linfócitos semelhantes ao inato	100
Resumo	103
Resumo do Capítulo 2	103

Parte II

Reconhecimento do Antígeno

3 Reconhecimento do Antígeno pelos Receptores de Células B e de Células T 111

A estrutura típica de uma molécula de anticorpo 112

3-1 Os anticorpos IgG consistem em quatro cadeias polipeptídicas	113
3-2 Imunoglobulinas de cadeias pesadas e leves são compostas por regiões constantes e variáveis	113
3-3 A molécula do anticorpo pode ser facilmente clivada em fragmentos funcionalmente distintos	114
3-4 A molécula de imunoglobulina é flexível, especialmente na região da dobradiça	115
3-5 Os domínios de uma molécula de imunoglobulina têm estrutura similar	116
Resumo	118

A interação da molécula de anticorpo com um antígeno específico 118

3-6 Regiões localizadas de sequência hipervariável formam o sítio de ligação do antígeno	118
3-7 Os anticorpos ligam-se ao antígeno por meio do contato dos aminoácidos nas CDRs, mas os detalhes dessa ligação dependem do tamanho e da forma do antígeno	119
3-8 Os anticorpos ligam-se a formas conformacionais na superfície do antígeno	120
3-9 As interações antígeno-anticorpo envolvem uma variedade de forças	121
Resumo	122

O reconhecimento do antígeno pelas células T 123

3-10 O receptor de células T é muito semelhante ao fragmento Fab de imunoglobulina	123
3-11 O receptor de células T reconhece o antígeno na forma de um complexo de um peptídeo estranho ligado a uma molécula do MHC.	125
3-12 As duas classes de moléculas do MHC possuem distintas estruturas em suas subunidades, mas uma estrutura tridimensional semelhante.	126
3-13 Os peptídeos são ligados estavelmente às moléculas do MHC e também servem para estabilizar a molécula do MHC na superfície celular	128
3-14 Moléculas do MHC de classe I ligam pequenos peptídeos de 8-10 aminoácidos em ambas as extremidades	129
3-15 O tamanho do peptídeo ligado à molécula do MHC de classe II não é restritivo	130
3-16 As estruturas cristalográficas de vários complexos receptores de célula T:peptídeo:MHC mostram a mesma orientação do receptor de célula T no complexo peptídeo:MHC.	132

3-17 As proteínas de superfície celular CD4 e CD8 das células T são necessárias para dar uma resposta adequada ao antígeno	133
3-18 As duas classes de moléculas do MHC são expressas diferencialmente nas células	136
3-19 Um subgrupo distinto de células T possui um receptor alternativo formado por cadeias γ e δ	137
Resumo	137
Resumo do Capítulo 3	138

4 A Geração dos Receptores de Antígenos dos Linfócitos 143

O rearranjo gênico primário das imunoglobulinas 144

4-1 Os genes de imunoglobulinas são rearranjados nas células produtoras de anticorpos	144
4-2 Os genes completos que codificam a região variável são produzidos pela recombinação somática de segmentos gênicos separados	145
4-3 Múltiplos segmentos gênicos V adjacentes estão presentes em cada locus de imunoglobulinas	146
4-4 O rearranjo dos segmentos gênicos V, D e J é orientado por sequências flanqueadoras no DNA	148
4-5 As reações de recombinação dos segmentos gênicos V, D e J envolvem enzimas específicas de linfócitos e enzimas modificadoras de DNA presentes em todas as células	150
4-6 A diversidade do repertório de imunoglobulinas é gerada por quatro processos principais	153
4-7 Múltiplos segmentos gênicos herdados são usados em diferentes combinações	153
4-8 A adição e a deleção de um número variável de nucleotídeos nas junções entre os segmentos gênicos contribuem para a diversidade da terceira região hipervariável	154
Resumo	155

Rearranjo gênico dos receptores de células T 155

4-9 Segmentos gênicos dos receptores de células T estão organizados de modo similar aos segmentos gênicos das imunoglobulinas e são rearranjados pelas mesmas enzimas	156
4-10 Os receptores de células T concentram sua diversidade na terceira região hipervariável	157
4-11 Receptores de células T $\gamma\delta$ são também gerados por rearranjo gênico	158
Resumo	159

Variação estrutural nas regiões constantes das imunoglobulinas 160

4-12 Diferentes classes de imunoglobulinas são distinguidas pela estrutura de suas regiões constantes de cadeia pesada	160
4-13 As regiões constantes conferem especialização funcional ao anticorpo	161
4-14 Células B virgens maduras expressam tanto IgM quanto IgD na sua superfície	163
4-15 As formas secretadas e transmembrana das imunoglobulinas são geradas de transcritos alternativos de cadeia pesada	163
4-16 IgM e IgA podem formar polímeros	164
Resumo	166

Diversificação secundária do repertório de anticorpos . . . 167

4-17 A citidina desaminase induzida por ativação introduz mutações nos genes transcritos nas células B	168
4-18 Os genes da região V rearranjados são posteriormente diversificados por hipermutação somática	169
4-19 Em algumas espécies, a maioria da diversificação gênica nas imunoglobulinas ocorre após o rearranjo gênico	171
4-20 A troca de classe permite que o mesmo éxon V_H se associe a diferentes genes C_H durante a resposta imune	171
Resumo	175
Resumo do Capítulo 4	175

5 Apresentação de Antígenos para os Linfócitos T 181

A produção dos ligantes dos receptores de células T . . . 182

5-1 As moléculas do MHC de classe I e de classe II carregam peptídeos para a superfície celular a partir de dois compartimentos intracelulares distintos	182
5-2 Os peptídeos que se ligam às moléculas do MHC de classe I são transportados ativamente do citosol para o retículo endoplasmático	183
5-3 Os peptídeos para transporte dentro do retículo endoplasmático são gerados no citosol	184
5-4 O transporte retrógrado do retículo endoplasmático para o citosol permite que as proteínas exógenas sejam processadas para apresentação cruzada por moléculas do MHC de classe I	186
5-5 Moléculas do MHC de classe I recém-sintetizadas são retidas no retículo endoplasmático até que se liguem a peptídeos	187
5-6 Muitos vírus produzem imunoevasinas que interferem na apresentação de antígeno por moléculas do MHC de classe I	189
5-7 Os peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II são produzidos em vesículas endocíticas acidificadas	190
5-8 A cadeia invariante direciona as moléculas do MHC de classe II recém-sintetizadas para as vesículas intracelulares acidificadas	192
5-9 Uma molécula especializada, semelhante à molécula do MHC de classe II, catalisa o carregamento dos peptídeos para as moléculas do MHC de classe II	193
5-10 A ligação peptídica estável pelas moléculas do MHC permite uma apresentação de antígeno eficaz na superfície celular	194
Resumo	195

O complexo de histocompatibilidade principal e suas funções 196

5-11 Muitas proteínas envolvidas no processamento e na apresentação de antígenos são codificadas por genes localizados no complexo de histocompatibilidade principal	197
5-12 Os produtos proteicos dos genes MHC de classes I e II são altamente polimórficos	199
5-13 O polimorfismo do MHC afeta o reconhecimento do antígeno pelas células T, influenciando a ligação peptídica e os contatos entre o receptor da célula T e a molécula do MHC	201
5-14 As células T alorreativas que reconhecem moléculas do MHC não-próprias são muito abundantes	204
5-15 Muitas células T respondem aos superantígenos	206
5-16 O polimorfismo do MHC aumenta a gama de antígenos contra os quais o sistema imune pode responder	207

5-17 Diversos genes com funções especializadas na imunidade também são codificados no MHC	208
5-18 Moléculas do MHC de classe I especializadas atuam como ligantes para ativação e inibição das células NK	209
5-19 A família CD1 das moléculas tipo MHC de classe I é codificada fora do MHC e apresenta lipídeos microbianos para células T restritas a CD1	211
Resumo	212
Resumo do Capítulo 5	213

Parte III

Desenvolvimento de Repertórios dos Receptores dos Linfócitos Maduros

6 Sinalização por meio de Receptores do Sistema Imune. 219

Princípios gerais da transdução de sinais. 220

6-1 Receptores transmembrana convertem sinais extracelulares em eventos bioquímicos intracelulares	220
6-2 A transdução do sinal intracelular frequentemente ocorre em um grande complexo sinalizador multiproteico	221
6-3 A ativação de alguns receptores gera segundos mensageiros de moléculas pequenas	222
6-4 As proteínas G pequenas atuam como interruptores moleculares em diversas vias de sinalização	224
6-5 Proteínas sinalizadoras são recrutadas para a membrana por vários mecanismos	224
6-6 As proteínas de transdução de sinal estão organizadas na membrana plasmática dentro de uma estrutura chamada de balsa lipídica	225
6-7 A degradação de proteínas tem um papel importante na finalização das respostas de sinalização.	226
Resumo	227

Sinalização do receptor de antígeno e ativação do linfócito 227

6-8 As cadeias variáveis dos receptores de antígenos são associadas às cadeias acessórias invariáveis que efetuam a função de sinalização do receptor	228
6-9 Os linfócitos são extremamente sensíveis ao seu antígeno específico	229
6-10 A ligação do antígeno leva à fosforilação das sequências ITAM associadas aos receptores de antígenos	231
6-11 Nas células T, a fosforilação completa dos ITAMs liga a quinase ZAP-70 permitindo que ela seja ativada	233
6-12 A ZAP-70 ativada fosforila proteínas de arcabouço que medeiam muitos dos efeitos posteriores da sinalização do receptor de antígeno.	233
6-13 A PLC- γ é ativada pela tirosina quinase Tec	234
6-14 A ativação da proteína G pequena Ras ativa a cascata da quinase MAP, resultando na produção do fator de transcrição AP-1.	235
6-15 O fator de transcrição NFAT é ativado indiretamente pelo Ca^{2+}	236
6-16 O fator de transcrição NF- κ B é ativado pela ação da proteína quinase C	237

6-17 A lógica da sinalização do receptor de célula B é similar à sinalização do receptor de célula T, mas alguns componentes da sinalização são específicos para a célula B	239
6-18 Os ITAMs também são encontrados em outros receptores de leucócitos que sinalizam para a ativação celular.	240
6-19 A proteína de superfície celular CD28 é um receptor coestimulador para células T virgens.	240
6-20 Os receptores inibidores dos linfócitos ajudam a regular as respostas imunes	242
Resumo	244

Outros receptores e vias de sinalização 244

6-21 As citocinas ativam tipicamente uma rápida via de sinalização que finaliza no núcleo	245
6-22 Os receptores de citocina formam dímeros ou trímeros durante a ligação do ligante	245
6-23 Os receptores de citocinas estão associados à família da tirosina quinase JAK que ativa os fatores de transcrição STAT	245
6-24 A sinalização da citocina é finalizada por um mecanismo retroativo negativo	246
6-25 Os receptores que induzem a apoptose ativam proteases intracelulares especializadas chamadas de caspases	247
6-26 A via intrínseca da apoptose é mediada pela liberação do citocromo c mitocondrial	249
6-27 Os microrganismos e seus produtos influenciam a via dos receptores semelhantes ao Toll para ativar o NF- κ B	249
6-28 Peptídeos bacterianos, mediadores da resposta inflamatória e quimiocinas sinalizam através dos membros da família de receptores acoplados à proteína G	251
Resumo	253
Resumo do Capítulo 6	253

7 Desenvolvimento e Sobrevivência dos Linfócitos 257

Desenvolvimento dos linfócitos B 259

7-1 Os linfócitos derivam das células-tronco hematopoiéticas da medula óssea	259
7-2 O desenvolvimento das células B inicia com o rearranjo do locus de cadeia pesada	261
7-3 O receptor de células pré-B verifica a produção bem sucedida de uma cadeia pesada completa e sinaliza para a proliferação de células pró-B	264
7-4 A sinalização por meio do receptor de célula pré-B inibe novos rearranjos no locus de cadeia pesada e reforça a exclusão alélica ..	266
7-5 As células pré-B rearranjam o locus de cadeia pesada e expressam a imunoglobulina de superfície celular	266
7-6 Células B imaturas são avaliadas para autorreatividade antes de deixar a medula óssea	268
Resumo	273

Desenvolvimento dos linfócitos T no timo 273

7-7 Os progenitores de células T se originam na medula óssea, mas todos os eventos importantes do seu desenvolvimento ocorrem no timo.	274
7-8 Os precursores das células T proliferam extensivamente no timo, mas a maioria morre no próprio órgão	276

7-9	Estágios sucessivos no desenvolvimento dos timócitos são marcados por mudanças nas moléculas da superfície celular	277
7-10	Timócitos em diferentes estágios de desenvolvimento são encontrados em locais distintos do timo	279
7-11	Células T com receptores $\alpha:\beta$ ou $\gamma:\delta$ originam-se a partir de um progenitor comum	280
7-12	Células T que expressam determinadas regiões V dos genes de cadeia γ e δ surgem em uma sequência ordenada no início da vida	282
7-13	A síntese bem sucedida da cadeia β rearranjada permite a produção de um receptor de célula pré-T que ativa a proliferação celular e interrompe o rearranjo do gene da cadeia β	283
7-14	Os genes de cadeia α da célula T sofrem vários rearranjos sucessivos até que ocorra seleção positiva ou morte celular	286
Resumo		288

Seleção positiva e negativa das células T 288

7-15	O tipo de MHC do estroma tímico seleciona o repertório de células T maduras que podem reconhecer antígenos estranhos apresentados pelo mesmo tipo de MHC	289
7-16	Somente os timócitos cujos receptores interagem com os complexos peptídeo próprio:MHC próprio podem sobreviver e amadurecer	291
7-17	A seleção positiva atua no repertório de receptores de células T com especificidade inerente às moléculas do MHC	291
7-18	A seleção positiva coordena a expressão do CD4 ou CD8 com a especificidade para o receptor da célula T e as funções efetoras potenciais da célula T	292
7-19	As células epiteliais do córtex tímico são responsáveis pela seleção positiva de timócitos em desenvolvimento	294
7-20	As células T que reagem fortemente contra antígenos próprios são eliminadas no timo	295
7-21	A seleção negativa é conduzida mais eficientemente por células apresentadoras de antígeno derivadas da medula óssea	296
7-22	A especificidade e/ou a força dos sinais para a seleção positiva e negativa devem ser diferentes	297
Resumo		298

Sobrevivência e maturação dos linfócitos nos tecidos linfoides periféricos 299

7-23	Diferentes populações de linfócitos são encontradas em locais específicos nos tecidos linfoides periféricos	299
7-24	O desenvolvimento e a organização dos tecidos linfoides periféricos são controlados por proteínas da família do fator de necrose tumoral	300
7-25	O alojamento dos linfócitos para as regiões específicas dos tecidos linfoides periféricos é mediada por quimiocinas	302
7-26	Os linfócitos que encontram quantidades suficientes de autoantígenos pela primeira vez na periferia são eliminados ou inativados	303
7-27	A maioria das células B imaturas que chega ao baço é de vida curta e requer citocinas e sinais positivos por meio do receptor da célula B para maturação e sobrevivência	304
7-28	As células B1 e as células da zona marginal são distintos subtipos de células B com receptor de antígeno de especificidade única	306
7-29	A homeostasia das células T na periferia é regulada por citocinas e por interações peptídeo próprio:MHC próprio	307
Resumo		308

Tumores linfoides 308

7-30	Tumores de células B frequentemente ocupam o mesmo local das células B normais	308
7-31	Os tumores de células T correspondem a poucos estágios do desenvolvimento das células T	311
7-32	Os linfomas de células B frequentemente apresentam translocações cromossômicas que unem os locos de imunoglobulinas a genes reguladores do crescimento celular	312
Resumo		313
Resumo do Capítulo 7		313

Parte IV

Resposta Imune Adaptativa

8 Imunidade Mediada por Células T 321

Entrada das células T virgens e das células apresentadoras de antígenos nos órgãos linfoides periféricos 323

8-1	As células T virgens migram pelos tecidos linfoides periféricos inspecionando os complexos peptídeo:MHC na superfície das células dendríticas	323
8-2	A entrada dos linfócitos nos tecidos linfoides depende de quimiocinas e moléculas de adesão	324
8-3	A ativação das integrinas pelas quimiocinas é responsável pela entrada das células T virgens nos linfonodos	325
8-4	As respostas de células T iniciam-se nos órgãos linfoides periféricos por meio das células dendríticas ativadas	329
8-5	Há duas classes funcionais distintas de células dendríticas	330
8-6	As células dendríticas processam antígenos de uma ampla gama de patógenos	332
8-7	A sinalização dos TLRs induzidas pelos patógenos nas células dendríticas maduras induz sua migração para os órgãos linfoides e intensifica o processamento do antígeno	334
8-8	As células dendríticas plasmacitoides detectam infecções virais e produzem citocinas pró-inflamatórias e interferons do tipo I em abundância	336
8-9	Os macrófagos são células de varredura que podem ser induzidas por patógenos para apresentar os antígenos estranhos às células T virgens	337
8-10	As células B são altamente eficientes na apresentação de antígenos que se ligam às suas imunoglobulinas de superfície	338
Resumo		340

Ativação das células T virgens por meio das células dendríticas ativadas por patógenos 341

8-11	A interação inicial das células T virgens com as células apresentadoras de antígenos é mediada pelas moléculas de adesão celular	341
8-12	As células apresentadoras emitem os três tipos de sinais para a expansão clonal e diferenciação das células T virgens	342
8-13	A coestimulação dependente de CD28 das células T ativadas induz a expressão do fator de crescimento, a interleucina-2 de células T, e do receptor de alta afinidade da IL-2	343

8-14 O sinal 2 pode ser modificado por vias coestimuladoras adicionais.	344
8-15 O reconhecimento do antígeno na ausência de coestimulação leva à inativação funcional ou deleção clonal das células T periféricas	345
8-16 As células T em proliferação se diferenciam em células T efetoras que não necessitam de coestimulação para desempenhar suas funções	347
8-17 As células T se diferenciam em várias subpopulações de células efetoras funcionalmente distintas	347
8-18 As células T CD8 virgens podem ser ativadas de diferentes formas para se tornarem células efetoras citotóxicas armadas	350
8-19 Diferentes formas do sinal 3 levam à diferenciação das células T CD4 virgens para vias efetoras distintas	350
8-20 As células T CD4 reguladoras estão envolvidas no controle da resposta imune adaptativa.	352
Resumo	354

Propriedades gerais das células T efetoras e suas citocinas 354

8-21 As interações das células T efetoras com as células-alvo são iniciadas pelas moléculas de adesão celular sem especificidade ao antígeno.	355
8-22 A ligação do complexo do receptor de célula T dirige a liberação de moléculas efetoras direcionando-as para as células-alvo	355
8-23 As funções efetoras das células T são determinadas por uma gama de moléculas efetoras que elas produzem	356
8-24 As citocinas podem atuar localmente ou à distância.	357
8-25 As citocinas e seus receptores classificam-se em famílias distintas de proteínas estruturalmente relacionadas	359
8-26 As citocinas da família do TNF são proteínas triméricas normalmente associadas à superfície celular	360
Resumo	361

Citotoxicidade mediada por células T 362

8-27 As células T citotóxicas podem induzir as células-alvo a sofrer morte celular programada	362
8-28 Proteínas efetoras citotóxicas que ativam a apoptose se localizam nos grânulos das células T citotóxicas CD8.	363
8-29 As células T citotóxicas matam seletivamente e de forma seriada os alvos que expressam um antígeno específico	365
8-30 As células T citotóxicas também atuam liberando citocinas	366
Resumo	366

Ativação dos macrófagos por células T_H1 366

8-31 As células T _H 1 desempenham um papel central na ativação dos macrófagos	367
8-32 A ativação dos macrófagos pelas células T _H 1 promove a morte microbiana e deve ser estritamente regulada para evitar dano aos tecidos	368
8-33 As células T _H 1 coordenam a resposta do hospedeiro contra os patógenos intracelulares	369
Resumo	370
Resumo do Capítulo 8	370

9 Resposta Imune Humoral 377

Ativação de células B e produção de anticorpos 379

9-1 A resposta imune humoral é iniciada quando células B que se ligam ao antígeno são sinalizadas por células T auxiliares ou por certos antígenos microbianos isolados	379
9-2 As respostas da célula B ao antígeno são aumentadas pela coligação do correceptor da célula B.	380
9-3 As células T auxiliares ativam as células B que reconhecem o mesmo antígeno.	381
9-4 Peptídeos antigênicos ligados a moléculas do MHC de classe II próprias nas células B ativam as células T auxiliares a produzir moléculas ligadas à membrana e secretadas que podem ativar a célula B	382
9-5 As células B que se ligaram ao antígeno via receptor de célula B são aprisionadas nas zonas de células T dos tecidos linfoides secundários.	384
9-6 Células plasmáticas secretoras de anticorpos se diferenciam das células B ativadas	385
9-7 A segunda fase da resposta imune primária de células B ocorre quando células B ativadas migram para os folículos e proliferam para formar os centros germinativos	386
9-8 Centros germinativos de células B sofrem hipermutação somática nas regiões V, e as células com mutações que aumentam a afinidade pelo antígeno são selecionadas.	388
9-9 A troca de classe nas respostas de anticorpos timo-dependentes requer a expressão do ligante CD40 pela célula T auxiliar e é direcionada por citocinas.	390
9-10 A ligação do receptor de célula B e CD40, junto com o contato direto com as células T, é necessária para manter as células B dos centros germinativos.	392
9-11 As células B sobreviventes do centro germinativo se diferenciam em células plasmáticas ou em células de memória.	393
9-12 As respostas das células B aos antígenos bacterianos com capacidade intrínseca para ativar células B não requerem o auxílio de células T	394
9-13 As respostas de células B para polissacarídeos bacterianos não requerem a ajuda de células T peptídeo-específicas	395
Resumo	397

Distribuição e funções das classes de imunoglobulinas ... 398

9-14 Anticorpos de diferentes classes atuam em locais distintos e possuem funções efetoras distintas	398
9-15 As proteínas de transporte que se ligam às regiões Fc dos anticorpos levam os isotipos específicos através das barreiras epiteliais.	400
9-16 Os anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem neutralizar toxinas bacterianas	402
9-17 Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem inibir a infectividade dos vírus	403
9-18 Os anticorpos podem bloquear a adesão de bactérias às células do hospedeiro	404
9-19 Os complexos antígeno:anticorpo ativam a via clássica do complemento por meio da ligação à molécula C1q.	404
9-20 Os receptores do complemento são importantes na remoção dos complexos imunes da circulação	406
Resumo	407

Destruição de patógenos recobertos por anticorpos via receptores Fc 407

9-21 Os receptores Fc das células acessórias são receptores sinalizadores específicos para imunoglobulinas de diferentes isotipos	408
9-22 Os receptores Fc nos fagócitos são ativados por anticorpos ligados à superfície dos patógenos, permitindo a ingestão e a destruição dos patógenos pelos fagócitos.	409
9-23 Os receptores Fc ativam as células NK para destruir os alvos recobertos com anticorpos	410
9-24 Mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados ligam o anticorpo IgE via receptor Fc ϵ de alta afinidade	411
9-25 A ativação de células acessórias mediada por IgE tem um importante papel na resistência à infecção parasitária	412
Resumo	413
Resumo do Capítulo 9	414

10 Dinâmica da Imunidade Adaptativa 419

O curso da resposta imune à infecção 420

10-1 O processo infeccioso pode ser dividido em várias fases distintas	420
10-2 As respostas inespecíficas da imunidade inata são necessárias ao início de uma resposta adaptativa	423
10-3 As citocinas produzidas nas fases iniciais da infecção influenciam a diferenciação das subpopulações de células T CD4 em T _H 17	424
10-4 As citocinas produzidas nas fases finais de uma infecção influenciam a diferenciação das células T CD4 em células T _H 1 ou T _H 2	425
10-5 Os subgrupos distintos de células T podem regular o crescimento e as funções efetoras de outros subgrupos de células T.	428
10-6 As células T efetoras são guiadas aos locais de infecção por quimiocinas e moléculas de adesão recém-expressas	430
10-7 As células T efetoras diferenciadas não são uma população estática, mas respondem continuamente a sinais ao mesmo tempo em que desempenham suas funções efetoras.	432
10-8 As respostas iniciais das células T CD8 a patógenos podem ocorrer sem o auxílio de CD4	433
10-9 As respostas dos anticorpos desenvolvem-se nos tecidos linfoides sob orientação das células T CD4 auxiliares.	435
10-10 As respostas dos anticorpos são mantidas nos cordões medulares e na medula óssea.	436
10-11 Os mecanismos efetores usados para eliminar uma infecção dependem do agente infeccioso	437
10-12 A resolução de uma infecção é acompanhada pela morte da maioria das células efetoras e pela produção de células de memória.	439
Resumo	439

Memória imunológica 440

10-13 A memória imunológica tem duração prolongada após a infecção ou a vacinação.	440
10-14 As respostas das células B de memória diferem das respostas das células B virgens.	442
10-15 Imunizações repetidas levam ao aumento da afinidade do anticorpo, devido à hipermutação somática e à seleção pelo antígeno nos centros germinativos	443

10-16 As células T de memória são mais frequentes e possuem necessidades de ativação e proteínas de superfície celular distintas que as diferenciam das células T efectoras.	444
10-17 As células T de memória são heterogêneas e incluem memória central e populações de memórias efectoras	447
10-18 A célula T CD4 auxiliar é necessária para a célula T CD8 de memória e envolve a sinalização do receptor CD40 e da interleucina IL-2.	448
10-19 Em indivíduos imunocompetentes, a resposta secundária e as subseqüentes são mediadas principalmente por linfócitos de memória.	450
Resumo	451
Resumo do Capítulo 10	452

11 O Sistema Imune de Mucosa 457

A organização do sistema imune de mucosa 457

11-1 O sistema imune de mucosa protege as superfícies internas do corpo.	457
11-2 O sistema imune de mucosa pode ser o sistema imune vertebrado original.	459
11-3 O tecido linfóide associado ao intestino está localizado em compartimentos anatomicamente definidos no intestino.	460
11-4 O intestino tem diferentes vias e mecanismos de captação de antígenos.	462
11-5 O sistema imune de mucosa contém um grande número de linfócitos efetores, mesmo na ausência de doença.	464
11-6 A circulação de linfócitos dentro do sistema imune de mucosa é controlada por moléculas de adesão tecido-específicas e receptores de quimiocinas.	465
11-7 A sensibilização em um tecido de mucosa pode induzir imunidade protetora em outras superfícies mucosas	467
11-8 A IgA secretora é o isotipo de anticorpo associado ao sistema imune de mucosa	467
11-9 A deficiência de IgA é comum em humanos, porém pode ser revertida pela IgM secretora	470
11-10 O sistema imune de mucosa contém linfócitos T incomuns	470
Resumo	473

A resposta de mucosa à infecção e a regulação de respostas imunes de mucosa 474

11-11 Os patógenos entéricos causam uma resposta inflamatória local e o desenvolvimento de imunidade protetora	474
11-12 O resultado da infecção por patógenos é determinado por uma complexa interação entre o microrganismo e a resposta imune do hospedeiro	476
11-13 O sistema imune de mucosa deve manter um balanço entre a imunidade protetora e a homeostase para um grande número de diferentes antígenos	478
11-14 O intestino saudável contém grandes quantidades de bactérias, porém não gera imunidade produtiva contra elas	480
11-15 Respostas imunes completas a bactérias comensais provocam doença intestinal	483
11-16 Os helmintos intestinais provocam fortes respostas imunes mediadas por T _H 2	483
11-17 Outros parasitos eucarióticos provocam imunidade protetora e patologia no intestino.	486

11-18 As células dendríticas em superfícies mucosas favorecem a indução de tolerância sob condições fisiológicas e mantêm a presença de inflamação fisiológica	486
Resumo	487
Resumo do Capítulo 11	488

Parte V

Sistema Imune na Saúde e na Doença

12 Falhas nos Mecanismos de Defesa do Hospedeiro.	495
--	------------

Evasão e subversão das defesas imunes 496

12-1 A variação antigênica permite que os patógenos escapem da imunidade	496
12-2 Alguns vírus persistem <i>in vivo</i> , parando de replicar-se até que a imunidade desapareça	499
12-3 Alguns patógenos resistem à destruição pelos mecanismos de defesa do hospedeiro ou os exploram para o seu próprio benefício	500
12-4 A imunossupressão ou as respostas imunes inadequadas podem contribuir para a persistência da doença	502
12-5 As respostas imunes podem contribuir diretamente para a patogênese	504
12-6 As células T reguladoras podem afetar o resultado de uma doença infecciosa	504
Resumo	505

Doenças de imunodeficiências 505

12-7 A história de infecções repetidas sugere um diagnóstico de imunodeficiência	505
12-8 As doenças de imunodeficiência hereditárias são causadas por defeitos em genes recessivos	506
12-9 O principal efeito dos baixos níveis de anticorpos é uma incapacidade de eliminar bactérias extracelulares	507
12-10 Algumas deficiências de anticorpo também podem resultar de defeitos na função de células B ou células T	510
12-11 Defeitos nos componentes do complemento causam deficiência na função imune humoral	512
12-12 Defeitos de células fagocíticas permitem a disseminação de infecções bacterianas	513
12-13 Defeitos na diferenciação de células T resultam em imunodeficiências combinadas severas	515
12-14 Defeitos no rearranjo do gene do receptor do antígeno resultam em SCID	517
12-15 Defeitos na sinalização de células T e receptores de antígenos podem causar imunodeficiência severa	518
12-16 Defeitos na função do timo que bloqueiam o desenvolvimento das células T resultam em imunodeficiências combinadas severas	518
12-17 As vias normais para a defesa do hospedeiro contra bactérias intracelulares são ilustradas por deficiências genéticas de IFN- γ e IL-12 e de seus receptores	520
12-18 A síndrome linfoproliferativa ligada ao X está associada à infecção fatal pelo vírus Epstein-Barr e ao desenvolvimento de linfomas	521

12-19 Anormalidades genéticas na via de secreção citotóxica de linfócitos causam linfoproliferação descontrolada e resposta inflamatória às infecções virais	521
12-20 O transplante de medula óssea ou a terapia gênica podem ser úteis na correção dos defeitos genéticos	523
12-21 Imunodeficiências secundárias são as principais causas que predis põem à infecção e à morte	524
Resumo	525

Síndrome da imunodeficiência adquirida. 525

12-22 A maioria dos indivíduos infectados pelo HIV progride ao longo do tempo para a AIDS	526
12-23 O HIV é um retrovírus que infecta células T CD4, células dendríticas e macrófagos	528
12-24 A variação genética do hospedeiro pode alterar a taxa de progressão da doença	530
12-25 A deficiência genética do correceptor CCR5 confere resistência à infecção pelo HIV <i>in vivo</i>	530
12-26 O RNA do HIV é transcrito pela transcriptase reversa viral em DNA, o qual se integra ao genoma da célula hospedeira	532
12-27 A replicação do HIV ocorre somente nas células T ativadas	534
12-28 O tecido linfóide é o principal reservatório da infecção por HIV	535
12-29 Uma resposta imune controla, mas não elimina o HIV	536
12-30 A destruição da função imune como resultado da infecção pelo HIV leva a um aumento na suscetibilidade às infecções oportunistas e, eventualmente, à morte	538
12-31 Os fármacos que bloqueiam a replicação do HIV levam a uma rápida redução no título do vírus infeccioso e ao aumento de células T CD4	538
12-32 O HIV acumula muitas mutações no curso da infecção em um único indivíduo, e o tratamento medicamentoso é logo seguido pelo surgimento de variantes virais resistentes ao fármaco	540
12-33 A vacinação contra o HIV é uma solução atraente, mas apresenta muitas dificuldades	541
12-34 A prevenção e a educação são um modo de controlar a disseminação do HIV e da AIDS	543
Resumo	543
Resumo do Capítulo 12	544

13 Alergia e Hipersensibilidade 553

Sensibilização e produção de IgE 555

13-1 Os alérgenos são frequentemente apresentados em baixas doses por uma via que favorece a produção de IgE	555
13-2 As enzimas são frequentes desencadeadores de alergias	556
13-3 A mudança de classe para IgE nos linfócitos B é favorecida por sinais específicos	557
13-4 Fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento da alergia mediada por IgE	558
13-5 Células T reguladoras podem controlar a resposta alérgica	563
Resumo	563

Mecanismos efetores nas reações alérgicas 564

13-6 A maioria da IgE está ligada a células e ativa os mecanismos efetores do sistema imune por vias diferentes daquelas de outros isotipos de anticorpos	565
---	-----

13-7 Os mastócitos localizam-se nos tecidos e coordenam as reações alérgicas	565
13-8 Os eosinófilos estão normalmente sob rígido controle para prevenir respostas tóxicas inadequadas	567
13-9 Eosinófilos e basófilos causam inflamação e lesão tecidual nas reações alérgicas	569
13-10 A reação alérgica pode ser dividida em respostas de fase imediata e tardia	569
13-11 Os efeitos clínicos das reações alérgicas variam de acordo com o local de ativação dos mastócitos	570
13-12 A inalação de alérgenos está associada ao desenvolvimento de rinite e de asma	572
13-13 A alergia cutânea se manifesta como urticária ou eczema crônico	574
13-14 A alergia a alimentos pode causar sintomas limitados ao intestino e reações sistêmicas	575
13-15 A doença celíaca é um modelo de imunopatologia antígeno-específica	576
13-16 A alergia pode ser tratada pela inibição da produção de IgE ou das vias efetoras ativadas pela ligação cruzada da IgE da superfície celular	578
Resumo	581

Doenças de hipersensibilidade 581

13-17 Antígenos inócuos podem causar reações de hipersensibilidade tipo II em indivíduos suscetíveis, ligando-se à superfície das células sanguíneas circulantes	581
13-18 A doença sistêmica causada pela formação de complexos imunes ocorre após a administração de grandes quantidades de antígenos pouco catabolizados	581
13-19 As reações de hipersensibilidade tardia são mediadas por células T_H1 e células T CD8 citotóxicas	583
13-20 Mutações nos reguladores moleculares da inflamação podem causar respostas inflamatórias de hipersensibilidade, resultando na “doença autoinflamatória”	586
13-21 A doença de Crohn é uma doença inflamatória relativamente comum com etiologia complexa	588
Resumo	589
Resumo do Capítulo 13	589

14 Autoimunidade e Transplante 597

A geração e a destruição da autotolerância 598

14-1 Uma função crucial do sistema autoimune é discriminar o que é próprio do que é estranho	598
14-2 Múltiplos mecanismos de tolerância previnem normalmente a autoimunidade	600
14-3 Deleção central ou inativação de linfócitos recém-formados é o primeiro ponto de checagem da autotolerância	601
14-4 Linfócitos que se ligam a antígenos próprios com uma afinidade relativamente baixa em geral os ignoram, mas, em alguns casos, tornam-se ativados	601
14-5 Antígenos em sítios imunologicamente privilegiados não induzem ataque imune, mas podem servir como alvo	603
14-6 Células T autorreativas que expressam citocinas particulares podem ser não-patogênicas ou suprimir linfócitos patogênicos	604
14-7 As respostas autoimunes podem ser controladas em várias etapas por células T reguladoras	605
Resumo	607

Doenças autoimunes e mecanismos de patogênese 608

14-8 Respostas imunes adaptativas específicas a antígenos próprios podem causar doença autoimune	608
14-9 As doenças autoimunes podem ser classificadas em grupos que são tipicamente órgão-específicos ou sistêmicos	609
14-10 Múltiplos aspectos do sistema imune são tipicamente recrutados na doença autoimune	610
14-11 A doença autoimune crônica pode desenvolver-se devido à retroalimentação positiva da inflamação, à incapacidade de eliminar dos antígenos próprios e ao aumento da resposta autoimune	613
14-12 Anticorpos e células T podem causar dano tecidual na doença autoimune	615
14-13 Autoanticorpos contra células sanguíneas promovem a sua destruição	615
14-14 A fixação de doses subclínicas do complemento às células dos tecidos estimula uma poderosa resposta inflamatória	617
14-15 Autoanticorpos contra receptores causam doença estimulando ou bloqueando a função destes	618
14-16 Autoanticorpos contra antígenos extracelulares causam lesão inflamatória por mecanismos semelhantes às reações de hipersensibilidade tipos II e III da pele	619
14-17 Células T específicas para antígenos próprios podem causar dano tecidual direto e exercer um papel na resposta contínua a autoanticorpos	620
Resumo	623

As bases genéticas e ambientais da autoimunidade 624

14-18 As doenças autoimunes têm importantes componentes genéticos e ambientais	624
14-19 Um defeito em um único gene pode causar doença autoimune	625
14-20 Diversas abordagens têm nos dado conhecimento sobre as bases genéticas da autoimunidade	626
14-21 Genes que predispõem à autoimunidade estão dentro de categorias que afetam uma ou mais das etapas de tolerância	629
14-22 Os genes MCH têm um importante papel no controle da suscetibilidade à doença autoimune	629
14-23 Eventos externos podem iniciar a autoimunidade	632
14-24 A infecção pode levar à doença autoimune propiciando um ambiente que promova a ativação dos linfócitos	632
14-25 Reatividade cruzada entre moléculas próprias e moléculas estranhas em patógenos pode levar a respostas contra o que é próprio e, assim, à doença autoimune	633
14-26 Drogas e toxinas podem causar síndromes autoimunes	634
14-27 Eventos randômicos podem ser necessários à iniciação da autoimunidade	635
Resumo	635

Respostas a aloantígenos e rejeição de transplante 635

14-28 A rejeição dos enxertos é uma resposta imunológica mediada primariamente por células T	636
14-29 A combinação do MHC entre doador e receptor melhora a evolução do transplante	637
14-30 Em enxertos com MHC idênticos, a rejeição é causada por peptídeos de outros aloantígenos ligados a moléculas do MHC do enxerto	638
14-31 Existem dois modos de apresentar aloantígenos aos linfócitos T do receptor no transplante	639
14-32 Os anticorpos que reagem com o endotélio causam rejeição hiperaguda do enxerto	640

14-33 A rejeição crônica de órgãos é causada pela lesão vascular inflamatória ao enxerto	641
14-34 Diversos órgãos são rotineiramente transplantados em medicina clínica	642
14-35 O corolário da rejeição de enxertos é a doença enxerto-versus-hospedeiro	643
14-36 Células T reguladoras estão envolvidas na resposta imune alorreativa	644
14-37 O feto é um aloenxerto que é repetidamente tolerado.	645
Resumo	646
Resumo do Capítulo 14	646

15 Manipulação da Resposta Imune 653

Regulação extrínseca das respostas imunes indesejáveis 653

15-1 Os corticosteroides são poderosos fármacos anti-inflamatórios que alteram a transcrição de muitos genes.	654
15-2 Os fármacos citotóxicos causam imunossupressão matando as células em divisão e causando sérios efeitos colaterais	655
15-3 Ciclosporina A, tacrolimus (FK506) e rapamicina (sirolimus) são poderosos agentes imunossupressores que interferem na sinalização das células T.	656
15-4 Os fármacos imunossupressores são sondas valiosas das vias de sinalização intracelular em linfócitos	657
15-5 Anticorpos contra moléculas de superfície celular têm sido utilizados para remover subpopulações específicas de linfócitos ou inibir a função celular	659
15-6 A engenharia de anticorpos pode reduzir sua imunogenicidade em seres humanos	659
15-7 Os anticorpos monoclonais podem ser utilizados para inibir a rejeição de aloenxertos	660
15-8 Agentes biológicos podem ser usados para aliviar e suprimir a doença autoimune.	662
15-9 A depleção ou a inibição de linfócitos autorreativos pode tratar doenças autoimunes	664
15-10 A interferência em vias coestimuladoras para a ativação dos linfócitos pode ser um tratamento para a doença autoimune	666
15-11 A indução de células T reguladoras por meio da terapia de anticorpos pode inibir a doença autoimune.	666
15-12 Um número de fármacos comumente utilizados apresentam propriedades imunomoduladoras	667
15-13 A administração controlada de antígenos pode ser usada para manipular a natureza de uma resposta antígeno-específica	669
Resumo	670

Utilizando a resposta imune para atacar tumores. 670

15-14 O desenvolvimento de tumores transplantáveis em camundongos levou à descoberta de respostas imunes protetoras contra os tumores	671
15-15 Os tumores podem evitar a rejeição de muitas formas	672
15-16 Os linfócitos T podem reconhecer antígenos específicos em tumores humanos, e a transferência adotiva de células T está sendo testada em pacientes com câncer	676
15-17 Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais, isolados ou ligados a toxinas, podem controlar o crescimento do tumor	680

15-18 A intensificação da resposta imune aos tumores pela vacinação é promissora para a prevenção e a terapia do câncer	682
Resumo	685

Manipulando a resposta imune para combater a infecção 685

15-19 Existem várias exigências para uma vacina efetiva.	687
15-20 A história da vacinação contra <i>Bordetella pertussis</i> ilustra a importância do desenvolvimento de uma vacina efetiva que seja percebida como segura	688
15-21 As vacinas conjugadas foram desenvolvidas como resultado da compreensão de como as células T e B colaboram em uma resposta imune	689
15-22 O uso de adjuvantes é outra abordagem importante para aumentar a imunogenicidade das vacinas.	691
15-23 As vacinas de vírus vivos atenuados normalmente são mais potentes do que as vacinas “mortas” e podem ser mais seguras com o emprego da tecnologia do DNA recombinante	693
15-24 As vacinas bacterianas vivas atenuadas podem ser desenvolvidas pela seleção de mutantes incapacitados ou não-patogênicos	694
15-25 Os peptídeos sintéticos dos antígenos protetores podem desencadear imunidade protetora.	694
15-26 A via de vacinação é um importante determinante de sucesso ..	695
15-27 A imunidade protetora pode ser induzida pela injeção muscular de DNA que codifica antígenos microbianos e citocinas humanas.	696
15-28 A eficácia de uma vacina pode ser aumentada dirigindo-a para os locais de apresentação de antígenos	697
15-29 Uma questão importante é se a vacinação pode ser usada terapêuticamente para controlar infecções crônicas existentes ..	698
15-30 A modulação do sistema imune pode ser usada para inibir as respostas imunopatológicas a agentes infecciosos.	699
Resumo	700
Resumo do Capítulo 15	700

Parte VI

Origens das Respostas Imunes

16 Evolução do Sistema Imune 709

Evolução do sistema imune inato 710

16-1 A evolução do sistema imune pode ser estudada pela comparação de genes expressos em diferentes espécies	710
16-2 Peptídeos antimicrobianos são provavelmente as defesas imunes mais antigas	711
16-3 Receptores semelhantes ao Toll podem representar o mais primitivo sistema de reconhecimento de patógenos	712
16-4 Receptores gênicos semelhantes ao Toll podem ter sofrido ampla diversificação em algumas espécies de invertebrados	714
16-5 Um segundo sistema de reconhecimento em <i>Drosophila</i> homólogo à via do receptor TNF de mamíferos fornece proteção contra bactérias Gram-negativas.	715
16-6 Um sistema do complemento ancestral opsoniza patógenos para a captação por células fagocíticas	715
16-7 A via da lectina de ativação do complemento evoluiu nos vertebrados	717
Resumo	718

Evolução da resposta imune adaptativa 718

16-8 Alguns invertebrados geram uma grande diversidade no repertório de genes semelhantes às imunoglobulinas	719
16-9 Agnatos possuem um sistema imunológico adaptativo que usa rearranjo somático para diversificar receptores construídos a partir de domínios LRR	720
16-10 A imunidade adaptativa com base em um repertório diversificado de genes semelhantes à imunoglobulina surgiu repentinamente nos peixes cartilaginosos	722
16-11 O alvo do transposon provavelmente foi um gene que codifica para um receptor da superfície da célula contendo um domínio V semelhante à imunoglobulina	723
16-12 Diferentes espécies geram a diversidade das imunoglobulinas de diferentes maneiras	724
16-13 Tanto receptores $\alpha:\beta$ quanto $\gamma:\delta$ de células T estão presentes nos peixes cartilaginosos	726
16-14 Moléculas do MHC de classe I e de classe II também foram primeiramente encontradas em peixes cartilaginosos	726
Resumo	727
Resumo do Capítulo 16	728

Apêndice

**Ferramentas dos Imunologistas 731****Imunização 731**

A-1 Haptenos	732
A-2 Vias de imunização	734
A-3 Os efeitos da dose do antígeno	734
A-4 Adjuvantes	734

Deteção, quantificação e caracterização dos anticorpos e seu uso como ferramentas para pesquisa e diagnóstico 736

A-5 Cromatografia de afinidade	737
A-6 Radioimunoensaio (RIA), ensaio imunoenzimático (ELISA) e ensaio de inibição competitiva	737
A-7 Hemaglutinação e tipagem sanguínea	739
A-8 Reação de precipitação	740
A-9 Diálise de equilíbrio: medida da afinidade e avides do anticorpo	741
A-10 Anticorpos anti-imunoglobulinas	742
A-11 Teste de Coombs e detecção de incompatibilidade Rhesus	744
A-12 Anticorpos monoclonais	745
A-13 Bibliotecas de expressão em fagos para produção de anticorpos com a região V	746
A-14 Microscopia por imunofluorescência	747
A-15 Imunoeletromicroscopia	749
A-16 Imunoistoquímica	749
A-17 Imunoprecipitação e coimunoprecipitação	750
A-18 <i>Immunoblotting</i> (<i>Western blotting</i>)	751
A-19 Uso de anticorpos para isolar e identificar genes e seus produtos	752

Isolamento de linfócitos 754

A-20 Isolamento de linfócitos de sangue periférico em gradiente de Ficoll-Hypaque TM	754
A-21 Isolamento dos linfócitos de outros tecidos que não o sangue	754
A-22 Citometria de fluxo e análise por FACS	755

A-23 Isolamento de linfócitos usando contas magnéticas recobertas com anticorpos	757
A-24 Isolamento de linhagens de células T homogêneas	757

Caracterização da especificidade, da frequência e da função dos linfócitos 758

A-25 Cultura em diluição limitante	759
A-26 Ensaios ELISPOT	759
A-27 Identificação de subpopulações funcionais de células T pela coloração para citocinas	760
A-28 Identificação da especificidade do receptor de célula T usando tetrâmeros peptídeo:MHC	761
A-29 Avaliação da diversidade do repertório de células T por <i>spectratyping</i>	762
A-30 Ensaios com biossensores para medir a taxa de associação e dissociação dos receptores de antígeno de seus ligantes	763
A-31 Estimulação da proliferação de linfócitos pelo tratamento com mitógenos policlonais ou antígenos específicos	765
A-32 Medidas da apoptose pelo ensaio TUNEL	766
A-33 Ensaios de citotoxicidade de células T	766
A-34 Ensaios para células T CD4	766
A-35 Microarranjos de DNA	768

Deteção da imunidade *in vivo* 768

A-36 Avaliação da imunidade protetora	768
A-37 Transferência da imunidade protetora	769
A-38 Teste da tuberculina	770
A-39 Teste para resposta alérgica	770
A-40 Avaliação da resposta imune e competência imunológica no homem	771
A-41 Reação de Arthus	772

Manipulação do sistema imune 773

A-42 Transferência adotiva de linfócitos	773
A-43 Transferência de células-tronco hematopoiéticas	773
A-44 Depleção <i>in vivo</i> de células T	773
A-45 Depleção de células B <i>in vivo</i>	774
A-46 Camundongos transgênicos	774
A-47 Nocaute gênico por rompimento direcionado	775

Apêndice

**Antígenos CD 779**

Apêndice

**Citocinas e Seus Receptores 795**

Apêndice

**Quimiocinas e Seus Receptores 798**

Apêndice

**Constantes Imunológicas 800****Biografias 801****Glossário 802****Índice 835**

Parte I

Introdução à Immunobiologia e à Imunidade Inata

Conceitos Básicos em Immunologia

1

Imunologia é o estudo das defesas do organismo contra infecção. Nós vivemos cercados de microrganismos e muitos deles causam doenças. Ainda, apesar dessa exposição contínua, apenas raramente nos tornamos doentes. Como o corpo se defende? Quando a infecção ocorre, como o corpo elimina o invasor e se recupera? E por que nós desenvolvemos uma imunidade duradoura a muitas doenças infecciosas encontradas uma vez e a superamos? Essas são questões direcionadas à imunologia, a qual estudamos para entender nossas defesas corporais contra infecções a níveis celular e molecular.

A imunologia é uma ciência relativamente nova. Sua origem é usualmente atribuída à **Edward Jenner** (Figura 1.1), que observou, no final do Século XVIII, que a doença da varíola bovina ou vacínia, relativamente branda, parecia conferir proteção contra a doença da varíola humana, geralmente fatal. Em 1796, ele demonstrou que a inoculação com varíola bovina poderia proteger contra a varíola humana. Jenner deu a esse procedimento o nome de vacinação, termo que ainda hoje é usado para descrever a inoculação de amostras enfraquecidas ou atenuadas de agentes patológicos em indivíduos saudáveis, a fim de obter proteção contra doenças. Embora o audacioso experimento de Jenner tenha tido sucesso, passaram-se quase dois séculos até que a vacinação contra a varíola se tornasse universal. Esse progresso permitiu à Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciar a erradicação da varíola em 1979 (Figura 1.2), possivelmente o maior triunfo da medicina moderna.

Quando introduziu a vacinação, Jenner nada sabia a respeito dos agentes infecciosos que causam doenças. Foi apenas no final do Século XIX que **Robert Koch** provou que as doenças infecciosas eram causadas por **microrganismos** patogênicos, cada um responsável por uma determinada enfermidade ou **patologia**. Atualmente, reconhecemos quatro grandes categorias de microrganismos, ou **patógenos**, causadores de doença: os **vírus**, as **bactérias**, os **fungos** patogênicos e outros organismos eucarióticos, relativamente grandes e complexos, coletivamente chamados de **parasitas**.

As descobertas de Koch e de outros grandes microbiologistas do Século XIX estimularam a expansão da estratégia de vacinação de Jenner para outras doenças. Em 1880, **Louis Pasteur** projetou uma vacina contra a cólera aviária e desenvolveu uma vacina antirrábica que obteve um sucesso espetacular em sua primeira aplicação em um rapaz mordido por um cão raivoso. Tantos triunfos práticos levaram à busca dos mecanismos de proteção imune e ao desenvolvimento da ciência da imunologia. No início da década de 1890, **Emil von Behring** e **Shibasaburo Kitasato** descobriram que o soro de animais imunes à difteria ou ao tétano continha



Figura 1.1 Edward Jenner. Retrato de John Raphael Smith. Reprodução cortesia da Universidade de Yale, Harvey Cushing/John Hay Whitney Medical Library.

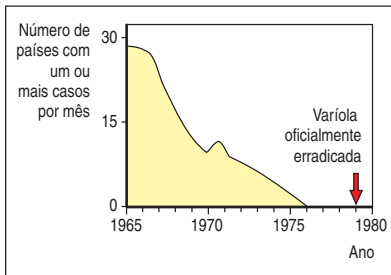


Figura 1.2 A erradicação da varíola pela vacinação. Após um período de três anos em que nenhum caso de varíola foi registrado, a Organização Mundial da Saúde pôde anunciar, em 1979, que a varíola havia sido erradicada e a vacinação foi interrompida. Alguns estoques foram mantidos por laboratórios; contudo, existe algum medo que esta seja a fonte para a reemergência do vírus.

uma “atividade antitóxica” específica que poderia conferir uma proteção a curto prazo contra os efeitos das toxinas de difteria ou tétano em pessoas. Esta atividade deve ao que agora chamamos de **anticorpos**, que se ligam especificamente a toxinas e neutralizam suas atividades.

As respostas que desenvolvemos contra infecções por patógenos potenciais são conhecidas como **respostas imunes**. Uma resposta imune específica, assim como a produção de anticorpos contra um patógeno em particular ou seus produtos, é conhecida como uma **resposta imune adaptativa**, porque é desenvolvida durante a vida de um indivíduo como uma adaptação à infecção por aquele patógeno. Em muitos casos, uma resposta imune adaptativa também resulta em um fenômeno conhecido como memória imunológica, o que confere uma **imunidade protetora**, por toda a vida, contra reinfecções pelo mesmo patógeno. Esta é apenas uma das características que diferencia uma resposta imune adaptativa de uma **resposta imune inata** ou imunidade inata, que está sempre imediatamente disponível a combater uma grande gama de patógenos, mas não conduz a uma imunidade duradoura e não é específica para nenhum patógeno individual. Quando von Behring estava desenvolvendo a soroterapia para difteria, a imunidade inata era conhecida principalmente pelos trabalhos do grande imunologista russo **Elie Metchnikoff**, o qual descobriu que muitos microrganismos poderiam ser engolidos e digeridos por células fagocíticas, o que ele chamou de “macrófagos”. Essas células estão sempre presentes e prontas para atuar, e são componentes de linha de frente da resposta imune inata. Em contraste, uma resposta imune adaptativa leva tempo para se desenvolver e é altamente específica; anticorpos contra o vírus da influenza, por exemplo, não protegerão contra o vírus da pólio.

Rapidamente tornou-se claro que os anticorpos poderiam ser induzidos contra um grande número de substâncias. Essas substâncias foram chamadas de **antígenos**, porque podiam estimular a produção de anticorpos (*antibody generation*, produção de anticorpos). Muito depois, foi descoberto que a produção de anticorpos não é a única função da resposta imune adaptativa e o termo antígeno agora é utilizado para descrever qualquer substância que pode ser reconhecida e combatida pelo sistema imune adaptativo. As proteínas, glicoproteínas e polissacarídeos de patógenos são os antígenos normalmente aos quais o sistema imune responde, mas este pode reconhecer e desenvolver uma resposta para um número muito maior de estruturas químicas, daí sua capacidade de produzir uma resposta imune alérgica contra metais como níquel, fármacos como a penicilina e compostos orgânicos das folhas da hera venenosa. As respostas imunes adaptativa e inata juntas proporcionam um sistema de defesa extraordinariamente eficaz. Muitas infecções são controladas com sucesso pela imunidade inata e não causam nenhuma doença, aquelas que não podem ser solucionadas, desencadeiam uma resposta imune adaptativa e, se superadas, geralmente resultam em uma memória imunológica duradoura, o que impede a doença caso ocorra uma reinfecção.

O principal foco deste livro será sobre os diversos mecanismos da imunidade adaptativa, pelo qual as células sanguíneas brancas especializadas, conhecidas como **linfócitos**, reconhecem e atacam os microrganismos patogênicos ou células infectadas. No entanto, veremos que as ações do sistema imune inato são um pré-requisito para o desenvolvimento da imunidade adaptativa, e que as células envolvidas na resposta imune inata também participam das respostas imunes adaptativas. Na verdade, muitas maneiras pelas quais a resposta imune adaptativa destrói os microrganismos invasores dependem da ligação de reconhecimento do antígeno-específico do patógeno para a ativação dos mesmos mecanismos destrutivos que são utilizados na imunidade inata.

Neste capítulo, introduziremos primeiramente os princípios das imunidades inata e adaptativa, as células do sistema imune, os tecidos onde elas se desenvolvem e os tecidos por onde circulam. Em seguida serão salientadas as funções especializadas de diferentes tipos de células e os mecanismos através dos quais elas eliminam a infecção.

Princípios da imunidade inata e adaptativa

O corpo é protegido de agentes infecciosos e dos danos que eles causam, e de outras substâncias nocivas, como as toxinas de insetos, por uma variedade de células efectoras e moléculas, que juntas constituem o **sistema imune**. Nesta parte do capítulo, discutiremos os principais princípios fundamentais da resposta imune e introduziremos as células e tecidos do sistema imune, dos quais a resposta imune depende.

1-1 Funções da resposta imune

Para proteger o indivíduo de maneira eficaz contra uma doença, o sistema imune deve satisfazer quatro principais características. A primeira é o **reconhecimento imunológico**: a presença de uma infecção deve ser detectada. Esta tarefa é realizada pelas células sanguíneas brancas do sistema imune inato, as quais proporcionam uma resposta imediata, e pelos linfócitos do sistema imune adaptativo. A segunda tarefa é conter a infecção e, se possível, eliminá-la por completo, o que traz a ativa as **funções imune efectoras**, assim como o sistema do complemento de proteínas sanguíneas, anticorpos, e a capacidade destrutiva dos linfócitos e outras células sanguíneas brancas. Ao mesmo tempo, a resposta imune deve ser mantida sob controle para que não cause nenhum prejuízo ao próprio organismo. A **regulação imune**, ou a capacidade do sistema imune de se autorregular é, portanto, um aspecto importante nas respostas imunes, e a falha de tal regulação contribui para o desenvolvimento de determinadas condições como as alergias e as doenças autoimunes. A quarta tarefa é proteger o indivíduo contra a recorrência de uma doença devida a um mesmo patógeno. Uma característica particular do sistema imune adaptativo é capaz de produzir **memória imunológica**, de modo que, tendo sido exposta uma vez a um agente infeccioso, uma pessoa produzirá uma resposta forte e imediata contra qualquer exposição subsequente ao mesmo patógeno, isto é, ela terá uma imunidade protetora contra ele. Buscar maneiras de produzir imunidade de longa duração contra patógenos que não provocam essa imunidade naturalmente é um dos maiores desafios dos imunologistas hoje.

Quando um indivíduo encontra um agente infeccioso pela primeira vez, as defesas iniciais contra a infecção são barreiras físicas e químicas que impedem a entrada de microrganismo no corpo. Normalmente, isso não é considerado como parte do sistema imune próprio, e somente quando estas barreiras são superadas ou evadidas o sistema imune inicia sua ação. As primeiras células que respondem são as células sanguíneas brancas fagocíticas, tais como os macrófagos, que formam parte do sistema imune inato. Essas células são aptas a ingerir e matar micróbios pela produção de uma variedade de químicos tóxicos e enzimas de degradação poderosas. O sistema imune é de origem antiga, algumas formas da defesa inata contra a doença são encontradas em animais e plantas. Os macrófagos de humanos e outros vertebrados, por exemplo, são provavelmente os descendentes diretos, na evolução, de células fagocíticas presentes em animais simples, assim como aqueles que Metchnikoff observou em invertebrados como estrelas-do-mar.

A resposta imune inata ocorre rapidamente no momento de exposição a um organismo infeccioso. Sobrepondo-se à resposta imune inata, mas levando dias ao invés de horas para se desenvolver, o sistema imune adaptativo é capaz de eliminar as infecções mais eficientemente do que a resposta imune inata. Ela está presente apenas em vertebrados e depende primorosamente das funções de reconhecimento de linfócitos, que possuem a habilidade de distinguir um determinado patógeno e direcionar nele a resposta imune mais fortemente. Essas células podem reconhecer e responder a antígenos individuais por meio de **receptores de antígenos** altamente especializados na superfície dos linfócitos. Os bilhões de

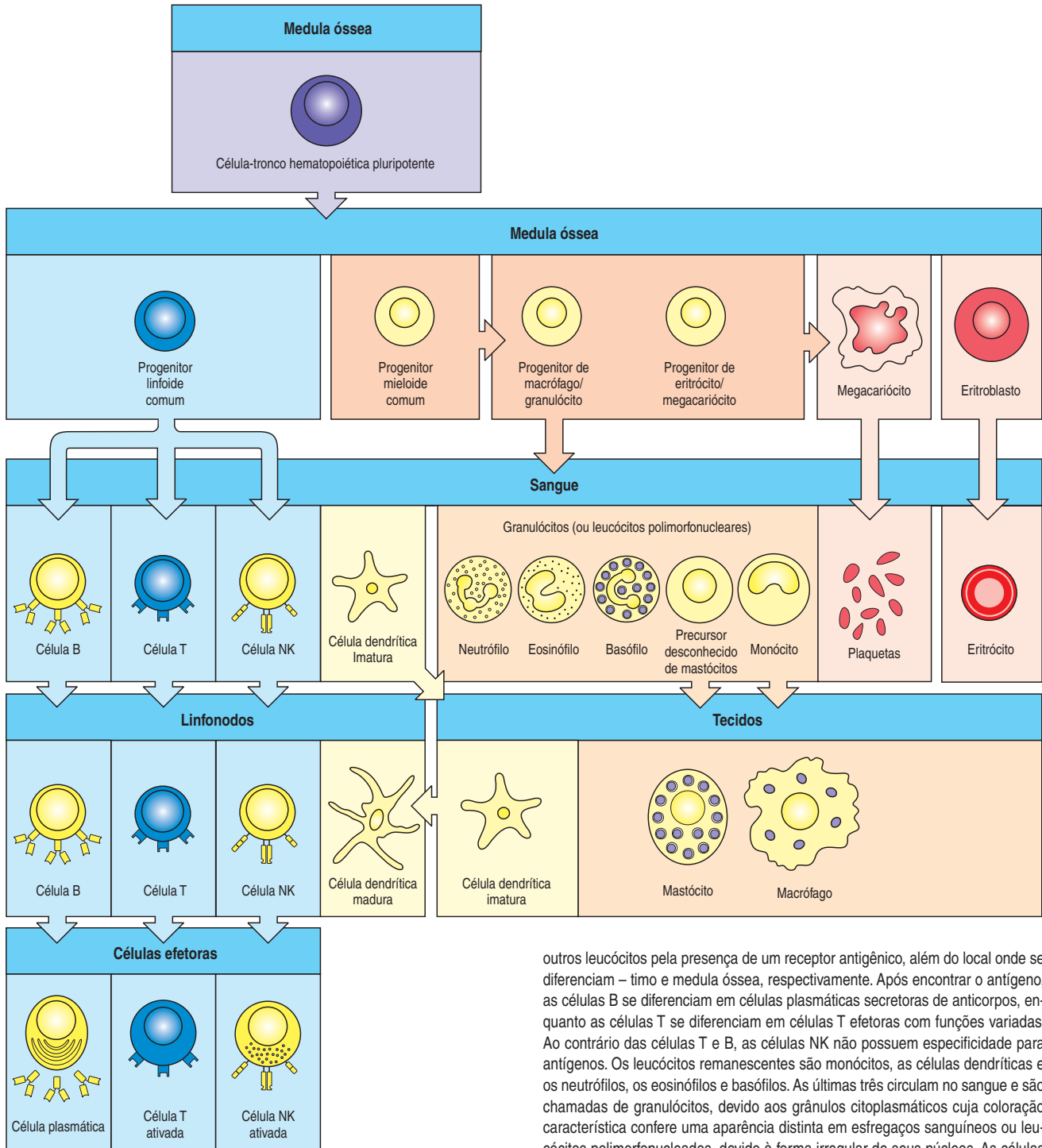


Figura 1.3 Todos os elementos celulares do sangue, incluindo as células do sistema imune, derivam das células tronco hematopoéticas pluripotentes da medula óssea. Estas células pluripotentes dividem-se para produzir dois tipos de células-tronco. Um progenitor linfóide comum, que dá origem à linhagem linfóide (azul) de células sanguíneas brancas ou leucócitos, as células matadoras naturais (NK) e os linfócitos B e T. Um progenitor mielóide comum dá origem à linhagem mielóide (vermelho e amarelo), que compreende o restante dos leucócitos, os eritrócitos (hemácias) e os megacariócitos que produzem as plaquetas, importantes para a coagulação sanguínea. Os linfócitos T e B são distintos dos

outros leucócitos pela presença de um receptor antigénico, além do local onde se diferenciam – timo e medula óssea, respectivamente. Após encontrar o antígeno, as células B se diferenciam em células plasmáticas secretoras de anticorpos, enquanto as células T se diferenciam em células T efetoras com funções variadas. Ao contrário das células T e B, as células NK não possuem especificidade para antígenos. Os leucócitos remanescentes são monócitos, as células dendríticas e os neutrófilos, os eosinófilos e basófilos. As últimas três circulam no sangue e são chamadas de granulócitos, devido aos grânulos citoplasmáticos cuja coloração característica confere uma aparência distinta em esfregaços sanguíneos ou leucócitos polimorfonucleados, devido à forma irregular de seus núcleos. As células dendríticas imaturas (amarelo) são células fagocíticas que entram nos tecidos, elas maturam após encontrar um patógeno potencial. O progenitor linfóide comum também dá origem a uma subpopulação menor de células dendríticas, mas para manter a clareza, esta via de desenvolvimento não será ilustrada. Contudo, como existem mais células mielóides progenitoras comuns do que progenitores linfóides comuns, a maioria das células dendríticas do organismo se desenvolvem a partir de progenitores mielóides comuns. Os monócitos entram nos tecidos, onde se diferenciam em macrófagos fagocíticos. A célula precursora que dá origem aos mastócitos ainda é desconhecida. Os mastócitos também entram nos tecidos onde completam sua maturação.

linfócitos presentes coletivamente no corpo possuem um grande repertório de receptores antigênicos, o que permite que o sistema imune reconheça e responda virtualmente a qualquer antígeno a que a pessoa possa estar exposta. Reconhecendo e desenvolvendo a resposta específica contra um determinado patógeno é que a resposta imune adaptativa direciona os recursos do sistema imune para combater este patógeno, capacitando o organismo a dominar os patógenos que evadiram e superaram a imunidade inata. Os anticorpos e linfócitos ativados produzidos nesta fase da resposta também persistem após a infecção original ter sido eliminada e impedem reinfecções imediatas. Os linfócitos também são responsáveis pela imunidade duradoura que é produzida após uma resposta imune adaptativa a muitos patógenos, de modo que a resposta a uma segunda exposição ao mesmo microrganismo é mais rápida e intensa em magnitude, mesmo quando a exposição ocorre muitos anos depois.

1-2 As células do sistema imune derivam de precursores da medula óssea

Ambas as respostas imunes, inata e adaptativa, dependem de atividades das células sanguíneas brancas ou de **leucócitos**. Todas estas células são originárias da **medula óssea**, e muitas delas também se desenvolvem e maturam neste ambiente. Elas então migram para cuidar dos tecidos periféricos – algumas delas residindo dentro dos tecidos, outras circulando na corrente sanguínea e em um sistema especializado de vasos chamado de **sistema linfático**, que drena fluidos extracelulares e células livres dos tecidos, transportando-as pelo corpo como **linfa** e, finalmente, as devolve ao sistema sanguíneo.

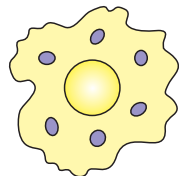
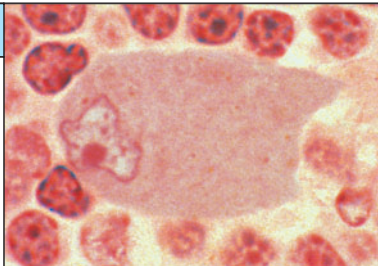
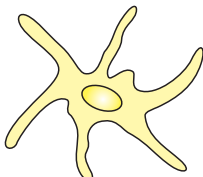

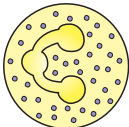
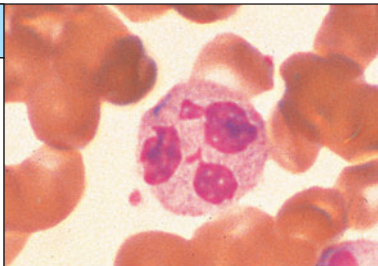
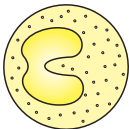
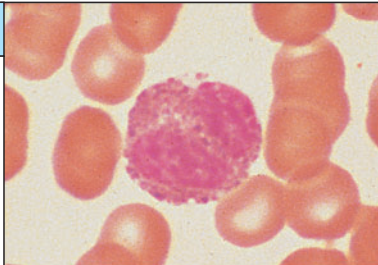
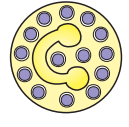
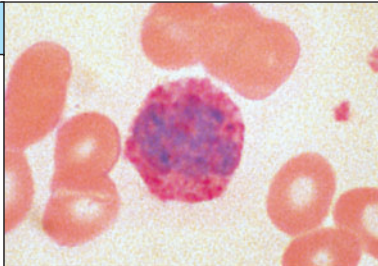
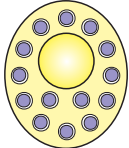
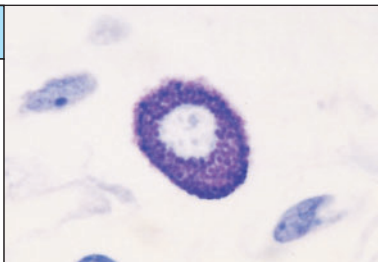
Todos os elementos celulares do sangue, incluindo as células sanguíneas vermelhas, que transportam oxigênio, as plaquetas, que deflagram a coagulação sanguínea em tecidos lesados e as células sanguíneas brancas do sistema imune, derivam de **células tronco hematopoéticas** da medula óssea. Assim como essas células podem dar origem a todos os diferentes tipos de células sanguíneas, elas são geralmente conhecidas como células-tronco hematopoéticas pluripotentes. Elas dão origem a células-tronco de potencial de desenvolvimento mais limitado, que são os progenitores imediatos das células sanguíneas vermelhas, plaquetas, e as duas principais categorias de células brancas, as linhagens **linfoide** e **mieloide**. Os diferentes tipos de células sanguíneas e suas linhagens são resumidos na Figura 1.3.

1-3 A linhagem mieloide compreende a maioria das células do sistema imune inato

O **progenitor mieloide comum** é o precursor de macrófagos, granulócitos, mastócitos e células dendríticas do sistema imune inato, e também de megacariócitos e células sanguíneas vermelhas, que não serão tratados aqui. As células da linhagem mieloide são apresentadas na Figura 1.4.

Os macrófagos residem na maioria dos tecidos corporais e são a forma madura dos **monócitos**, que circulam no sangue e migram continuamente nos tecidos, onde se diferenciam. Juntos, os monócitos e macrófagos compõem um dos três tipos de fagócitos no sistema imune: os outros são os granulócitos (termo coletivo para células sanguíneas brancas chamadas neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e as células dendríticas. Os macrófagos são células de vida relativamente longa e realizam muitas funções diferentes através da resposta imune inata e da resposta imune adaptativa subsequente. Uma de suas funções é a de engolfar e matar microrganismos invasores. Neste papel fagocítico eles são uma importante defesa de primeira linha na imunidade inata e também descartam os patógenos e as células-alvo infectadas na resposta imune adaptativa. Os monócitos e macrófagos são fagocíticos, mas a maioria das infecções ocorre nos tecidos, de modo que são os macrófagos que primeiramente realizam esta importante função de proteção. Outro papel importante e crucial dos macrófagos é coordenar as respostas imu-

Figura 1.4 Célula mieloides da imunidade inata e adaptativa. As células da linhagem mielóide desempenham diversas funções importantes na resposta imune. As células são mostradas esquematicamente à esquerda com a forma na qual estarão representadas ao longo deste livro. No quadro central, estão as fotomicrografias de cada tipo celular. Macrófagos e neutrófilos são primariamente células fagocíticas que engolfam patógenos para sua destruição dentro das vesículas intracelulares, uma função que essas células desempenham tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa. As células dendríticas são fagocíticas quando imaturas e podem aprisionar patógenos; após a maturação, elas atuam como células apresentadoras de antígenos para as células T, iniciando a resposta imune adaptativa. Os macrófagos também podem apresentar antígenos às células T, ativando-as. As outras células mieloides são primariamente células secretoras, que liberam o conteúdo dos grânulos citoplasmáticos quando ativadas por anticorpos durante a resposta imune adaptativa. Acredita-se que os eosinófilos estejam envolvidos no ataque a grandes parasitas recobertos por anticorpos, tais como os vermes, ao passo que a função dos basófilos ainda não está bem esclarecida. Os mastócitos são células dos tecidos que desencadeiam a resposta inflamatória local contra um antígeno pela liberação de substâncias que atuam nos vasos sanguíneos locais, eles são importantes, também, nas respostas alérgicas.

Célula		Função ativada	
Macrófago			Fagocitose e ativação de mecanismos bactericidas Apresentação de antígeno
Célula dendrítica			Captura do antígeno na periferia Apresentação de antígeno
Neutrófilo			Fagocitose e ativação de mecanismos bactericidas
Eosinófilo			Matar anticorpos cobertos por parasitas
Basófilo			Desconhecida
Mastócito			Liberação de grânulos contendo histamina e agentes ativos

nes. Eles auxiliam a induzir a inflamação, que, como veremos, é um pré-requisito a uma resposta imune bem-sucedida e secretam proteínas de sinalização que ativam outras células do sistema imune e as recrutam para a resposta imune. Tanto quanto seu papel especializado no sistema imune, os macrófagos atuam como células limpadoras do organismo, eliminando células mortas e restos celulares.

Os **granulócitos** são assim chamados porque possuem grânulos densamente corados em seu citoplasma; são também chamados de **leucócito polimorfonucleares** devido ao seu núcleo de forma estranha. Existem três tipos de granulócitos: neutrófilos, eosinófilos e basófilos, os quais podem ser identificados pelas diferentes propriedades de coloração dos grânulos. Em comparação aos macrófagos, eles têm uma vida relativamente curta, sobrevivendo por apenas alguns dias, e são produzidos em maiores quantidades durante as respostas imunes, quando eles deixam o sangue e migram para os locais de infecção ou inflamação. Os **neutrófilos** fagocíticos são as células mais numerosas e importantes nas respostas imunes inatas. Eles capturam uma variedade de microrganismos por fagocitose e os destroem eficientemente em vesículas intracelulares usando enzimas de degradação e outras substâncias antimicrobianas armazenadas em seus grânulos citoplasmáticos. Seu papel será discutido com mais detalhes no Capítulo 2. Deficiências hereditárias na função dos neutrófilos levam a uma infecção bacteriana devastadora que será fatal se não tratada.

As funções de proteção dos eosinófilos e basófilos são menos entendidas. Seus grânulos contêm uma variedade de enzimas e proteínas tóxicas, que são liberadas quando a célula é ativada. Acredita-se que os eosinófilos e basófilos são importantes principalmente na defesa contra parasitas, os quais são muito grandes para serem ingeridos pelos macrófagos ou neutrófilos, mas sua principal importância clínica é seu envolvimento nas reações inflamatórias alérgicas, em que seus efeitos são mais prejudiciais do que protetores. As funções dessas células são discutidas no Capítulo 9 e seus papéis na inflamação alérgica, no Capítulo 13.

Os **mastócitos**, cujo precursor sanguíneo ainda não está bem definido, diferenciam-se nos tecidos. Embora mais conhecido por seu papel em coordenar as respostas alérgicas, o qual será discutido no Capítulo 13, acredita-se que eles atuem na proteção das superfícies internas do organismo contra os patógenos e estão envolvidos na resposta contra vermes parasíticos. Eles possuem grandes grânulos em seu citoplasma, os quais são liberados quando os mastócitos são ativados; isso ajuda a induzir a inflamação.

As **células dendríticas** são a terceira classe das células fagocíticas do sistema imune. Elas possuem longos processos semelhantes a dedos, como os dendritos das células nervosas, o que dá a elas o seu nome. As células dendríticas imaturas migram da medula óssea para a corrente sanguínea para entrar nos tecidos. Elas capturam substâncias particuladas por fagocitose e ingerem continuamente grandes quantidades de fluido extracelular e seu conteúdo, por um processo conhecido como **macropinocitose**. Como os macrófagos e neutrófilos, elas degradam os patógenos que capturaram, mas sua principal função no sistema imune não é a eliminação de microrganismos. Ao contrário, as células dendríticas que encontraram microrganismos invasores maturam-se em células capazes de ativar uma determinada classe de linfócitos, os linfócitos T, descritos a seguir. As células dendríticas desempenham essa função apresentando os antígenos patogênicos em sua superfície, de modo que eles possam ser reconhecidos e tratados por este tipo de linfócitos. Como discutiremos mais adiante neste capítulo, apenas o reconhecimento do antígeno não é suficiente para ativar um linfócito T que nunca havia encontrado este antígeno anteriormente. As células dendríticas maduras, contudo, possuem propriedades adicionais que as permitem ativar os linfócitos T. Células que podem apresentar antígenos para inativar e ativar os linfócitos T pela primeira vez são conhecidas como **células apresentadoras de antígenos (APCs)** e estas células formam uma ligação crucial entre a resposta imune inata e a resposta imune adaptativa. Os macrófagos também podem atuar como células apre-

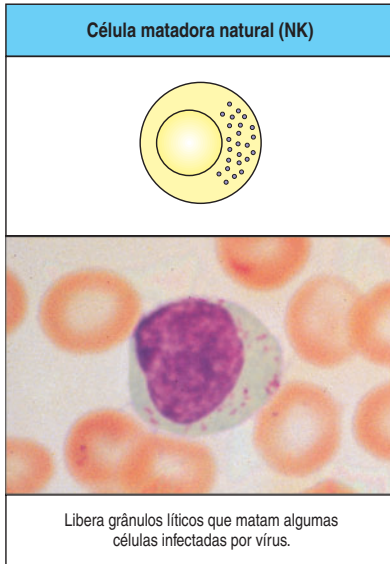


Figura 1.5 Células NK. Estas células são grandes, granulares e semelhantes aos linfócitos, com importantes funções na imunidade inata, principalmente contra infecções intracelulares sendo capazes de matar outras células. Diferentemente dos linfócitos, elas não possuem receptores antígeno-específicos. (Fotografia cortesia de B. Smith.)

sentadoras de antígeno, e são importantes em determinadas situações. As células dendríticas, contudo, são as células especializadas em apresentar o antígeno aos linfócitos e iniciar a resposta imune adaptativa.

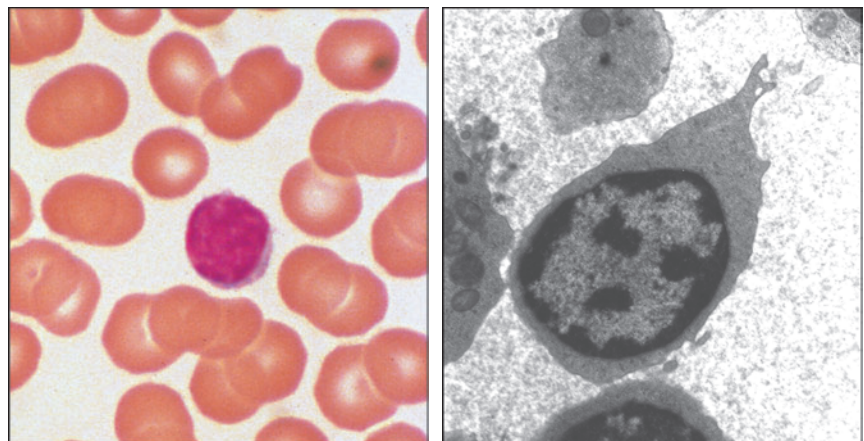
1-4 Os linfócitos do sistema imune adaptativo e as células matadoras naturais da imunidade inata pertencem à linhagem linfóide

O **progenitor linfóide comum** na medula óssea dá origem aos linfócitos antígeno-específicos do sistema imune adaptativo e, também, a um tipo de linfócito que responde à presença de infecção, mas não é específico para antígeno, e, portanto, é considerado como parte do sistema imune inato. Este último é uma grande célula com um citoplasma granular distinto e é chamado de **célula matadora natural (célula NK)** (Figura 1.5). Estas células são capazes de reconhecer e matar algumas células anormais, como, por exemplo, algumas células tumorais e células infectadas com o vírus herpes. Suas funções na imunidade inata estão descritas no Capítulo 2.

Finalmente, chegamos aos linfócitos antígeno-específicos, os quais constituem o principal interesse deste livro. A partir desse momento, o termo linfócito será usado para se referir somente aos linfócitos antígeno-específicos, a não ser que seja especificado de outra forma. O sistema imune deve ser capaz de produzir uma resposta imune contra qualquer tipo de patógeno entre uma ampla variedade que uma pessoa possa encontrar ao longo da vida. Os linfócitos tornam isso possível coletivamente através de receptores de antígenos altamente variáveis presentes em sua superfície, através dos quais eles reconhecem e ligam os antígenos. Cada linfócito maduro possui uma variante única de um protótipo de receptor de antígeno, de modo que a população de linfócitos expressa uma grande repertório de receptores altamente diversos em relação aos seus sítios de ligação do antígeno. Entre os bilhões de linfócitos circulantes no organismo, em um dado momento, sempre haverá algum que possa reconhecer um antígeno estranho.

Na ausência de uma infecção, a maioria dos linfócitos que circulam no organismo são pequenas células sem sinais distintos, com poucas organelas citoplasmáticas e a grande parte da cromatina nuclear inativa, como mostra seu estado condensado (Figura 1.6). Esta aparência é típica de células inativas. Não surpreende que até os anos 1960 os livros textos descreviam essas células, agora o foco central da imunologia, como não tendo nenhuma função conhecida. Sem dúvida, esses pequenos linfócitos não têm atividade funcional até que eles encontrem seu antígeno-específico. Os linfócitos que ainda não foram ativados pelo antígeno são conhecidos como **linfócitos virgens**. Os linfócitos que já encontraram seu antígeno, tornaram-se ativados, e diferenciaram-se em linfócitos totalmente funcionais são conhecidos como **linfócitos efetores**.

Figura 1.6 Linfócitos são principalmente células pequenas e inativas. O quadro à esquerda mostra uma fotomicrografia de um pequeno linfócito, o núcleo foi corado de roxo com hematoxilina e eosina, cercado por hemácias (as quais não possuem núcleo). Observe a mancha mais escura de cromatina condensada do núcleo do linfócito, indicando pouca atividade transcricional, a ausência relativa de citoplasma e o pequeno tamanho. O quadro à direita mostra uma microscopia eletrônica de transmissão de um pequeno linfócito. Observe a evidência de inatividade funcional: cromatina condensada, o citoplasma escasso e a ausência de retículo endoplasmático rugoso. (Cortesia de N. Rooney.)



Existem dois tipos de linfócitos: **os linfócitos B (células B)** e **os linfócitos T (células T)**, cada um com diferentes funções no sistema imune e tipos distintos de receptores antigênicos. Após o antígeno se ligar a um **receptor de antígeno de células B ou receptor de células B**, na superfície da célula B, o linfócito irá proliferar e diferenciar-se em **células plasmáticas**. Esta é a forma efetora dos linfócitos B e seus anticorpos produzidos, os quais são a forma secretada dos receptores de célula B e possuem especificidade antigênica idêntica. Dessa forma, o antígeno que ativa uma determinada célula B se torna o alvo dos anticorpos produzidos pela progênie desta célula. As moléculas de anticorpos como uma classe são conhecidas como **imunoglobulinas (Ig)**, e os receptores de antígeno dos linfócitos B são, também, conhecidos como **imunoglobulina de membrana (mIg)** ou **imunoglobulina de superfície (sIg)**.

O **receptor de antígeno de células T** ou **receptor de células T (TCR)** é relacionado à imunoglobulina, mas é distinto em sua estrutura e propriedade de reconhecimento. Após a ativação de uma célula T depois de seu primeiro contato com o antígeno, ela prolifera e diferencia-se em um dos diferentes tipos funcionais de **linfócitos T efetores**. As funções das células T se dividem em três classes: morte, ativação e regulação. As **células T citotóxicas** matam as células que estão infectadas com vírus ou outro tipo de patógeno intracelular. As **células T auxiliares** produzem outros sinais adicionais essenciais que ativam as células B ativadas por antígenos a diferenciarem e produzir anticorpos. Algumas dessas células T podem também ativar os macrófagos a se tornarem mais eficientes para matar os patógenos capturados. Voltaremos às funções das células T citotóxicas e T auxiliares mais adiante neste capítulo, e suas ações serão descritas em detalhes nos Capítulos 8 e 10. As **células T reguladoras** suprimem a atividade de outros linfócitos e auxiliam a controlar as respostas imunes. Essas serão discutidas nos Capítulos 8, 10 e 14.

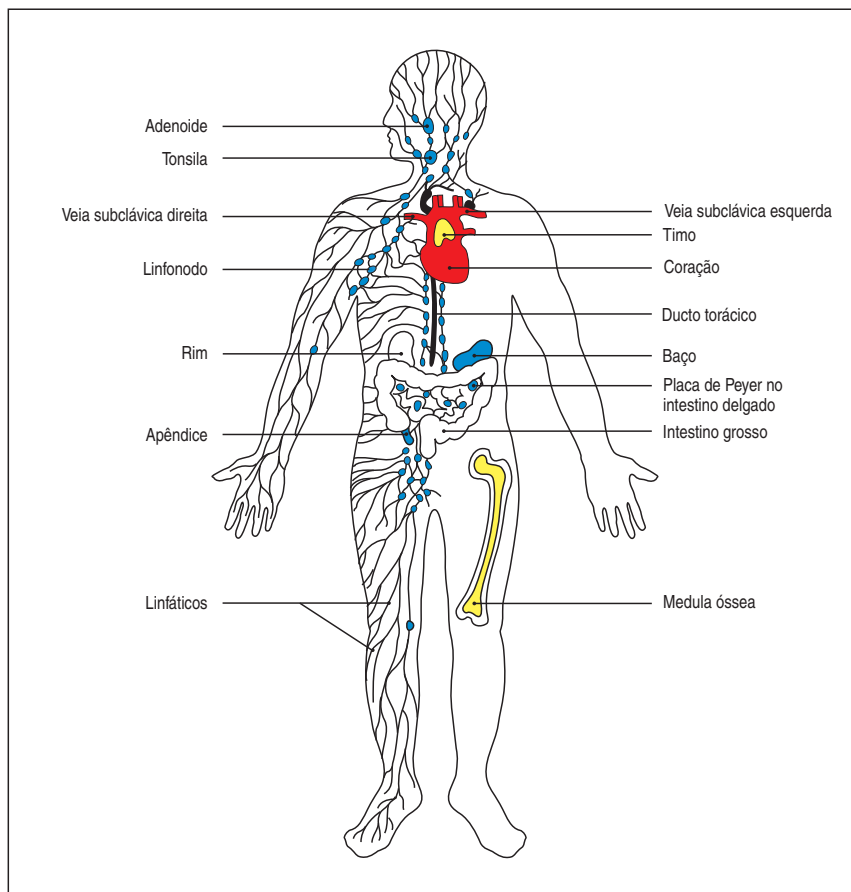
Durante o desenvolvimento de uma resposta imune, algumas células B e T são ativadas pelo antígeno, diferenciando-se em **células de memória**. Estas são os linfócitos responsáveis pela imunidade de longa-duração, que produzidos após uma doença ou vacinação. As células de memória irão, prontamente, diferenciar-se em células efetoras numa segunda exposição a seu antígeno específico. A memória imunológica está descrita no Capítulo 10.

1-5 Linfócitos amadurecem na medula óssea ou no timo e então se reúnem nos tecidos linfoides por todo o organismo

Os linfócitos circulam pelo sangue e pela linfa e, também, são encontrados em grande número nos **tecidos linfoides** ou **órgãos linfoides**, que são organizados em agregados de linfócitos em uma rede de células não-linfoides. Os órgãos linfoides podem ser grosseiramente divididos em **órgãos linfoides centrais** ou **primários**, onde os linfócitos são produzidos, e **órgãos linfoides periféricos** ou **secundários**, onde os linfócitos virgens maduros são mantidos e as respostas imune adaptativas são iniciadas. Os órgãos linfoides centrais são a medula óssea e o **timo**, um órgão localizado no tórax superior. Os órgãos periféricos compreendem os **linfonodos**, o **baço** e os **tecidos linfoides da mucosa** do intestino, dos tratos respiratório e nasal, do trato urogenital e de outras mucosas. A localização dos principais tecidos linfoides é mostrada esquematicamente na Figura 1.7, e os órgãos linfoides periféricos individuais serão descritos com mais detalhes mais adiante neste capítulo. Os linfonodos são interconectados por um sistema de vasos linfáticos, que drenam fluido extracelular dos tecidos para os linfonodos, e retornam ao sangue.

Ambos os linfócitos B e T se originam da medula óssea, mas apenas os linfócitos B amadurecem na medula. Os linfócitos T precursores migram para o timo, de onde eles receberam o nome, e lá amadurecem. O “B” dos linfócitos B originou-se da **bursa de Fabricius**, um órgão linfoide de galinhas jovens, onde os linfócitos amadurecem; felizmente, pode ser igualmente empregado para aqueles derivados da medula óssea. Uma vez atingido o amadurecimento completo, os dois ti-

Figura 1.7 Distribuição dos tecidos linfoides no organismo. Os linfócitos são derivados das células-tronco da medula óssea e se diferenciam nos órgãos linfoides centrais (amarelo): as células B na medula óssea e as células T no timo. Essas células migram desses tecidos e são levadas pela circulação sanguínea até os órgãos linfoides periféricos (azul). Estes incluem os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados à mucosa, como as tonsilas, as placas de Peyer e o apêndice. Os órgãos linfoides periféricos são os locais de ativação dos linfócitos pelo antígeno, e os linfócitos recirculam entre o sangue e esses órgãos até encontrar seu antígeno específico. Os vasos linfáticos drenam o fluido extracelular dos tecidos periféricos, através dos linfonodos para o ducto torácico, desembocando na veia subclávia esquerda. Esse fluido, conhecido como linfa, leva o antígeno capturado pelas células dendríticas e macrófagos para os linfonodos recirculando os linfócitos dos linfonodos de volta para o sangue. Os tecidos linfoides também estão associados a outras mucosas, como as que revestem os brônquios (não apresentado).



pos de linfócitos entram na corrente sanguínea como linfócitos maduros virgens. Eles circulam através dos tecidos linfoides periféricos, onde uma resposta imune adaptativa é iniciada se um linfócito encontra seu antígeno correspondente. Contudo, antes disso, uma resposta imune inata contra a infecção geralmente, já ocorreu, e agora vemos como isso alerta o restante do sistema imune para a presença de um patógeno.

1-6 A maioria dos agentes infecciosos ativa o sistema imune inato e induz a uma resposta inflamatória

A pele, o revestimento interno da mucosa epitelial que reveste as vias aéreas e o intestino são as primeiras defesas contra os patógenos invasores, formando uma barreira química e física contra a infecção. Os microrganismos que rompem essas defesas encontram células e moléculas que imediatamente desenvolvem uma resposta imune inata. Os macrófagos que residem nestes tecidos são a primeira linha da defesa contra bactéria, por exemplo, as quais eles reconhecem por meio de receptores que ligam aos constituintes comuns de muitas superfícies bacterianas. O comprometimento desses receptores ativa o macrófago a engolfar a bactéria e degradá-la internamente, e a secretar proteínas chamadas de citocinas e quimiocinas, bem como outras moléculas biologicamente ativas. Uma resposta similar ocorre contra vírus, fungo e outros parasitas. **Citocina** é o nome geral dado a qualquer proteína que é secretada por células e afeta o comportamento das células vizinhas portadoras de receptores adequados. As **quimiocinas** são proteínas secretadas que atraem células portadoras de receptores de quimiocinas, como os neutrófilos e monócitos, da corrente sanguínea para o tecido infectado (Figura 1.8). As citocinas e quimiocinas liberadas pelos macrófagos ativados iniciam o

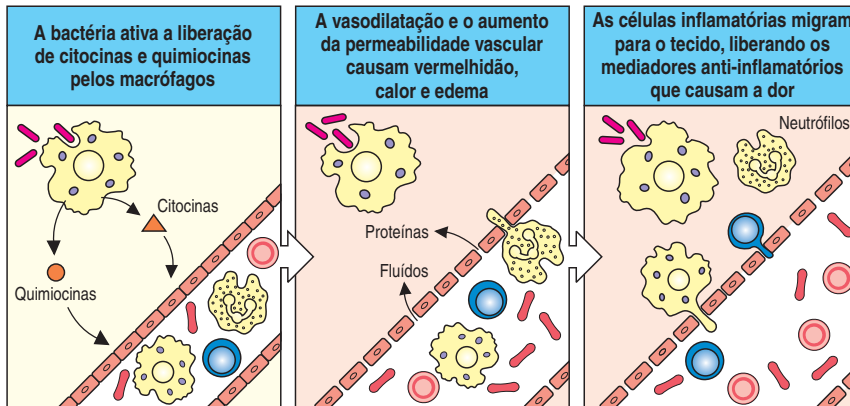


Figura 1.8 A infecção ativa uma resposta inflamatória. Os macrófagos que encontram bactérias ou outros patógenos nos tecidos são ativados para liberar citocinas que aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos permitindo que fluidos e proteínas passem para os tecidos. Essas células também produzem quimiocinas que direcionam a migração dos neutrófilos para o local de infecção. A adesão das células endoteliais dos vasos sanguíneos também é alterada de modo que as células aderem à parede e são capazes de passar por ela. Primeiro estão representados os neutrófilos, e depois os monócitos passam do sangue para os tecidos, como mostra a figura. O acúmulo de fluidos e de células no local de infecção causa vermelhidão, inchaço, aquecimento e dor, coletivamente denominados inflamação. Os neutrófilos e os macrófagos são as principais células inflamatórias. Mais tarde, durante a resposta imune, os linfócitos podem também contribuir para a inflamação.

processo conhecido como **inflamação**. A inflamação de um tecido infectado tem vários efeitos benéficos no combate à infecção. Ela recruta células e moléculas da imunidade inata da circulação para os tecidos onde são necessárias para destruir o patógeno diretamente. Além disso, aumenta o fluxo de linfa contendo microrganismos e as células portadoras de antígenos para os tecidos linfoides vizinhos, onde ativarão os linfócitos e iniciarão a resposta imune adaptativa. Finalmente, uma vez que a resposta imune adaptativa foi ativada, a inflamação também recruta os efetores do sistema imune adaptativo, as moléculas de anticorpo e as células T efectoras para os locais de infecção.

A inflamação local e a fagocitose das bactérias invasoras talvez possam ser ativadas como resultado da ativação de um grupo de proteínas plasmáticas conhecidas coletivamente como **complemento**. A ativação do sistema do complemento pela superfície bacteriana leva a uma cascata de reações proteolíticas que recobre os microrganismos, mas não as células do próprio corpo, com fragmentos do complemento. Os micróbios revestidos pelo complemento são reconhecidos e ligam os **receptores do complemento** específicos nos macrófagos, levando à fagocitose e a sua destruição.

A inflamação é, tradicionalmente, definida por quatro palavras do latim: *calor, dolor, rubor e tumor*, significando calor, dor, rubor e inchaço, o que reflete os efeitos das citocinas e de outros mediadores inflamatórios nos vasos sanguíneos locais. A dilatação e o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos durante a inflamação leva a um aumento do fluxo sanguíneo local e ao extravasamento de fluido para os tecidos, causando calor, rubor e inchaço. As citocinas e os fragmentos do complemento têm efeitos importantes no endotélio que reveste os vasos sanguíneos. As próprias células endoteliais também produzem citocinas em resposta à infecção. As citocinas inflamatórias produzem mudanças nas propriedades de adesão das células endoteliais, fazendo a adesão dos leucócitos circulantes nas células endoteliais e sua migração entre elas para o local da infecção, para onde são atraídos por quimiocinas. A migração das células para dentro dos tecidos e suas ações locais causam a dor.

Os principais tipos de células presentes na fase inicial de uma resposta inflamatória são os macrófagos e neutrófilos, sendo que estes últimos são recrutados para o tecido inflamado e infectado em grande número. Os macrófagos e neutrófilos são também conhecidos como **células inflamatórias**. Como os macrófagos, os neutrófilos possuem receptores de superfície para constituintes bacterianos comuns e para o complemento, e são as principais células que capturam e destroem os microrganismos invasores. O influxo de neutrófilos é logo seguido por monócitos, que rapidamente se diferenciam em macrófagos, reforçando e mantendo a resposta imune inata. Mais lentamente, os eosinófilos também migram para o tecido inflamado e também contribuem para a destruição do microrganismo invasor.

Além de destruir diretamente os patógenos, a resposta imune inata tem consequências cruciais para o início da resposta imune adaptativa, como será visto na próxima seção. Isso ocorre principalmente pela ação das células dendríticas.

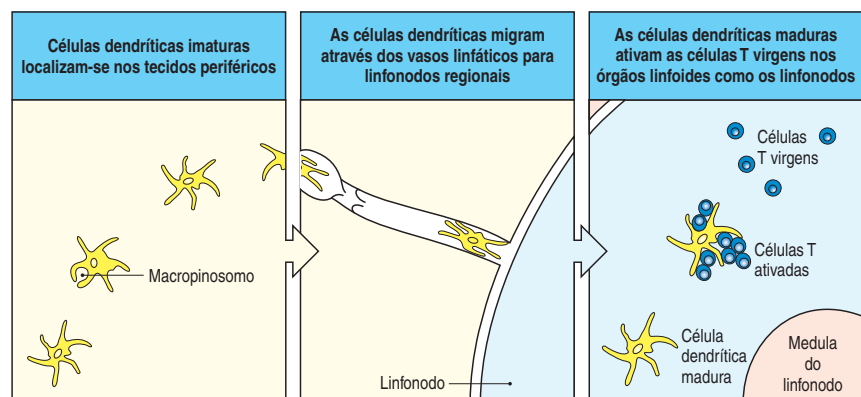
1-7 A ativação de células apresentadoras de antígeno especializadas é o primeiro passo necessário para indução da imunidade adaptativa

A indução de uma resposta imune adaptativa inicia quando um patógeno é ingerido por uma célula dendrítica imatura no tecido infectado. Estas células fagocíticas especializadas residem na maioria dos tecidos e, como os macrófagos, são de longa duração comparadas a outras células sanguíneas brancas. Elas se originam na medula óssea (ver Seção 1-3), e, enquanto imaturas, migram através da corrente sanguínea para suas estações periféricas, onde avaliam o ambiente para a presença de patógenos.

Como os macrófagos e neutrófilos, as células dendríticas imaturas também possuem receptores em suas superfícies, que reconhecem características comuns de muitos patógenos, como os **lipopolissacarídeos bacterianos**. Os componentes microbianos ligados a estes receptores estimulam as células dendríticas a engolfar o patógeno e degradá-lo intracelularmente. Células dendríticas imaturas também recolhem material extracelular continuamente, incluindo partículas virais e bactérias, pelo mecanismo de macropinocitose independente de receptor e são, dessa forma, capazes de internalizar e degradar patógenos que seus receptores da superfície celular não detectam. A função das células dendríticas, contudo, não é primeiramente destruir os patógenos, mas sim levar antígenos patogênicos aos órgãos linfoides periféricos e lá apresentá-los aos linfócitos T. Capturando os patógenos e seus componentes, as células dendríticas migram para os tecidos linfoides periféricos, onde maturam em células apresentadoras de antígeno altamente efetivas. Elas apresentam fragmentos de antígenos patogênicos em sua superfície e a produção de proteínas de superfície celular conhecidas como **moléculas coestimuladoras**, que, como o nome sugere, fornecem sinais que atuam juntamente com os antígenos para estimular os linfócitos T a proliferar e diferenciar-se em sua forma completamente funcional final (Figura 1.9). Pelo fato de as células B não serem ativadas pela maioria dos antígenos sem o “auxílio” das células T auxiliares ativadas, a ativação de linfócitos T virgens é um estágio inicial essencial em virtualmente todas as respostas imunes adaptativas.

As células dendríticas ativadas também secretam citocinas que influenciam as respostas imunes inata e adaptativa, tornando essas células vigilantes essenciais que determinam se e como o sistema imune responde à presença de agentes infecciosos. A maturação das células dendríticas e seu papel central na apresentação dos antígenos as células T virgens são discutidos no Capítulo 8.

Figura 1.9 As células dendríticas iniciam as respostas imunes adaptativas. As células dendríticas imaturas residentes nos tecidos capturam os patógenos e seus antígenos por macropinocitose e por endocitose mediada por receptor. Elas são estimuladas pelo reconhecimento da presença dos patógenos a migrar para os linfonodos regionais, pelos vasos linfáticos, para os linfonodos regionais, onde chegam como células dendríticas não-fagocíticas completamente maduras que expressam o antígeno e as moléculas coestimuladoras necessárias para ativar os linfócitos T virgens que reconhecem o antígeno, estimulando a proliferação e a diferenciação dos linfócitos.



1-8 O sistema imune inato permite uma discriminação inicial entre o próprio e o não-próprio

Os sistemas de defesa da imunidade inata são efetivos no combate a muitos patógenos. Eles são obrigados a contar com um repertório limitado e invariável de receptores que reconhecem os microrganismos. Os receptores de reconhecimento de patógenos dos macrófagos, dos neutrófilos e das células dendríticas reconhecem moléculas simples e padrões regulares de estruturas celulares conhecidas como **padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs)**, que estão presentes em muitos microrganismos, mas não nas próprias células (Figura 1.10). Estes receptores são geralmente conhecidos como **receptores de reconhecimento de padrões (PRRs)**, e reconhecem estruturas como oligossacarídeos ricos em manose, peptídeoglicanos e lipopolissacarídeos da parede celular da bacteriana e DNA CpG não-metilado que são comuns a muitos patógenos e têm sido conservados durante a evolução. Assim, o sistema imune inato está apto a distinguir o próprio (corpo) do não-próprio (patógeno) e montar um ataque contra os invasores. Quando se tornam ativadas através de seus receptores de reconhecimento de padrões, as células dendríticas imaturas, que fazem parte do sistema imune inato, tornam-se capazes de ativar os linfócitos T virgens, como discutido nas seções anteriores. Assim, a resposta imune adaptativa é iniciada essencialmente pelo reconhecimento explícito do não-próprio pelo sistema imune inato.

Os constituintes comuns do patógeno reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrões são geralmente muito diferentes dos antígenos específicos de patógenos que são reconhecidos por linfócitos. O requerimento para constituintes de micróbios, que não os antígenos, para iniciar uma resposta imune adaptativa foi reconhecido experimentalmente muito antes da descoberta das células dendríticas e de seu modo de ativação. Foi observado que antígenos purificados, assim como proteínas, geralmente não evocavam uma resposta imune em imunização experimental, isto é, eles não eram **imunogênicos**. Para obter uma resposta imune adaptativa contra antígenos purificados, é essencial adicionar bactérias mortas ou extratos bacterianos ao antígeno. Este material adicional foi denominado **adjuvante**, por ter auxiliado na resposta ao antígeno imunizante (*adjuvare*, em latim, significa “ajudar”). Hoje sabemos que os adjuvantes são necessários, pelo menos em parte, para ativar as células dendríticas para preencher os requisitos do *status* de célula apresentadora de antígeno na ausência de infecção. Encontrar adjuvantes adequados ainda é uma área importante na preparação de vacinas. Formulações modernas de adjuvantes são descritas no Apêndice I.

Os microrganismos podem evoluir mais rapidamente do que seus hospedeiros, e isso pode explicar por que as células e moléculas do sistema imune inato reconhecem apenas estruturas moleculares que permaneceram sem alterações durante a evolução. Como veremos a seguir, os mecanismos de reconhecimento usados pelos linfócitos da resposta imune adaptativa evoluíram para superar os obstáculos encontrados pelo sistema imune inato. Isso permite o reconhecimento de uma diversidade quase infinita de antígenos, de modo que cada patógeno distinto possa ser um alvo específico.

1-9 Os linfócitos ativados pelo antígeno dão origem a clones de células efectoras específicas para o antígeno que medeiam a imunidade adaptativa

Ao invés de possuir vários tipos de receptores, cada um reconhecendo uma característica compartilhada por vários patógenos, um linfócito virgem produz receptores antigênicos específicos para estruturas químicas únicas. Contudo, cada linfócito emergente dos órgãos linfoides centrais difere uns dos outros na especificidade de seu receptor. A diversidade é gerada por um mecanismo genético único que atua durante o desenvolvimento do linfócito na medula óssea e no

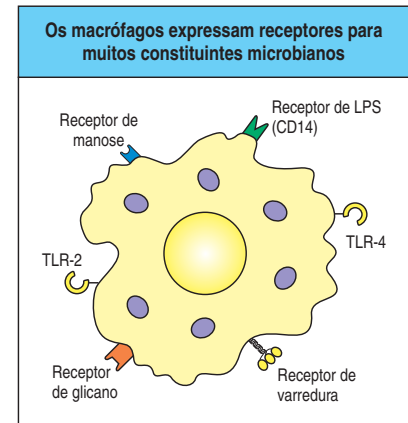


Figura 1.10 Os macrófagos expressam vários receptores que os permitem reconhecer diferentes patógenos. Os macrófagos expressam uma variedade de receptores, cada um deles capaz de reconhecer componentes específicos dos microrganismos. Alguns, como os receptores de manose e glicano e os receptores de varredura, ligam-se a carboidratos da parede celular das bactérias, das leveduras e dos fungos. Os receptores semelhantes ao Toll (TLRs) são uma importante família de receptores de reconhecimento de padrões presentes nos macrófagos e em outras células imunes e são capazes de se ligar a diferentes tipos de microrganismo; por exemplo, TLR-2 se liga a aos componentes da parede celular das bactérias Gram-negativas, enquanto TLR-4 se liga aos componentes da parede celular das bactérias Gram-positivas. LPS, lipopolissacarídeo.

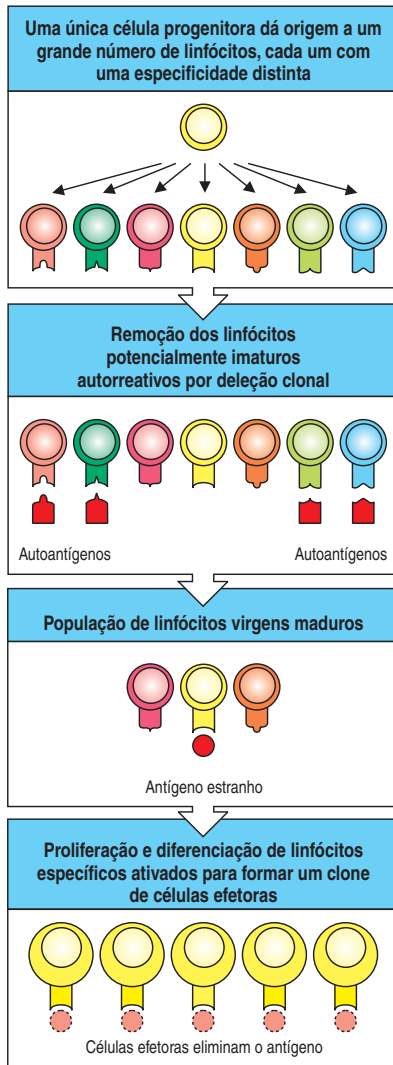


Figura 1.11 Seleção clonal. Cada progenitor linfóide dá origem a um grande número de linfócitos, cada um deles portando um receptor antigênico distinto. Os linfócitos com receptores que ligam autoantígenos ubíquos são eliminados antes de se tornarem totalmente maduros, assegurando a tolerância para o autoantígeno. Quando um antígeno estranho interage com um receptor em um linfócito virgem maduro, a célula é ativada e começa a dividir-se. Isso dá origem a um clone de progênie idêntica, cujos receptores se ligam ao mesmo antígeno. A especificidade antigênica é então mantida pela proliferação e diferenciação da progênie em células efetoras. Uma vez que o antígeno é eliminado por estas células efetoras, a resposta imune cessa, embora alguns linfócitos sejam mantidos para mediar a memória imune.

Figura 1.12 Os quatro princípios básicos da seleção clonal.

timo para produzir milhões de variantes diferentes dos genes que codificam as moléculas dos receptores. Isso assegura que os linfócitos no organismo possuam, coletivamente, milhões de diferentes especificidades de receptores – o **repertório de receptores linfóides** do indivíduo. Estes linfócitos estão continuamente passando por um processo parecido com a seleção natural; apenas aqueles linfócitos que encontram um antígeno que seu receptor se liga será ativado para proliferar e diferenciar-se em células efetoras.

Este mecanismo seletivo foi primeiramente proposto na década de 1950 por **Macfarlane Burnet** para explicar por que uma pessoa produz anticorpos contra apenas aqueles antígenos ao qual foi exposta. Burnet postulou a pré-existência, no organismo, de muitas células produtoras de anticorpos potencialmente diferentes, com cada uma delas tendo a habilidade de produzir anticorpo de especificidade diferente e de exibir, em sua superfície, uma versão de anticorpo ligada à membrana, que atua como um receptor para o antígeno. Quando o antígeno se liga, a célula é ativada para dividir e produzir muitas progênes com antígenos idênticos, um processo chamado de **expansão clonal**. Este **clone** de células idênticas pode agora secretar anticorpos **clonotípicos** com uma especificidade idêntica a do receptor de superfície que primeiramente desencadeou a ativação e expansão clonal (Figura 1.11). Burnet chamou isso de **teoria da seleção clonal** da produção de anticorpos.

1-10 A seleção clonal de linfócitos é o princípio central da imunidade adaptativa

É importante considerar que, no momento em que Burnet formulou sua teoria, nada era conhecido a respeito dos receptores de antígenos dos linfócitos. Sem dúvida, a função dos próprios linfócitos continuava obscura. Os linfócitos não assumiram um papel central até o início dos anos 1960, quando **James Gowans** descobriu que a remoção de pequenos linfócitos de ratos resultava na perda de todas as respostas imunes adaptativas conhecidas. Estas respostas imunes eram restauradas quando os pequenos linfócitos foram reinfundidos. Isso levou à conclusão de que os linfócitos deveriam ser as unidades da seleção clonal, e sua biologia tornou-se o foco de um novo campo na **imunologia celular**.

A seleção clonal dos linfócitos com receptores diversos explica elegantemente a imunidade adaptativa, mas traz um problema conceitual significante. Se os receptores antigênicos dos linfócitos são gerados aleatoriamente durante a vida de um indivíduo, como os linfócitos podem prevenir-se de reconhecer e atacar os antígenos dos tecidos do organismo? **Ray Owen** mostrou, no final dos anos de 1940, que bezerros gêmeos geneticamente diferentes com uma mesma placenta, e, portanto, com uma circulação sanguínea placentária compartilhada, eram imunologicamente não-responsivos, ou **tolerantes**, um ao tecido do outro; eles

Postulados da hipótese da seleção clonal
Cada linfócito possui um único tipo de receptor com uma única especificidade.
Interação entre uma molécula estranha e um receptor de linfócito capaz de se ligar a essa molécula com grande afinidade leva à ativação do linfócito.
As células efetoras diferenciadas derivadas de um linfócito ativado portarão receptores de especificidade idêntica a das células parentais das quais foram derivadas.
Linfócitos portadores de receptores específicos moléculas ubíquas próprias são eliminados nos estágios iniciais do desenvolvimento da célula linfóide e, portanto, estão ausentes no repertório de linfócitos maduros.

não desenvolviam uma resposta imune um contra o outro. **Peter Medawar** então mostrou, em 1953, que a exposição a tecidos estranhos durante o desenvolvimento embrionário fez com que camundongos se tornassem imunologicamente tolerantes a esses tecidos. Burnet propôs que os linfócitos em desenvolvimento potencialmente autorreativos fossem removidos antes de se tornarem maduros, um processo chamado de **deleção clonal**. Desde então ele provou estar correto, embora os mecanismos de **tolerância imunológica** ainda estejam sendo estudados, como veremos na discussão do desenvolvimento de linfócitos no Capítulo 7.

A seleção clonal dos linfócitos é o princípio mais importante na imunidade adaptativa. Seus quatro postulados básicos estão listados na Figura 1.12. O último problema imposto pela teoria de seleção clonal – como é produzida a diversidade de receptores de antígenos dos linfócitos – foi resolvido nos anos 1970, quando os avanços da biologia molecular tornaram possível clonar os genes que codificam as moléculas de anticorpos.

1-11 A estrutura da molécula de anticorpo ilustra o problema central da imunidade adaptativa

Como discutido acima, anticorpos são as formas secretadas dos receptores de antígenos das células B. Por serem produzidos em grande quantidade em resposta ao antígeno, os anticorpos podem ser estudados através de técnicas bioquímicas tradicionais; de fato, sua estrutura foi entendida muito antes da tecnologia do DNA recombinante, que tornou possível estudar os receptores de antígenos ligados à membrana das células B. As características impressionantes que emergiram de estudos bioquímicos foi que as moléculas de anticorpos são compostas por duas regiões distintas. Uma é a **região constante** que apresenta apenas uma de quatro ou cinco formas bioquimicamente distinguidas, a outra é a **região variável** que pode ser composta por uma variedade infinita de diferentes sequências de aminoácidos, formando estruturas sutilmente diferentes que permitem que o anticorpo se ligue especificamente a uma ampla variedade de antígenos. Esta divisão é ilustrada na Figura 1.13, em que o anticorpo é representado como uma molécula em forma de Y. A região variável determina a especificidade anticorpo de ligação ao antígeno. Existem duas regiões variáveis idênticas na molécula de anticorpo e esta, portanto, possui dois idênticos **sítios de ligação ao antígeno**. A região constante determina a função efetora do anticorpo: como o anticorpo eliminará o antígeno após a ligação.

Cada molécula de anticorpo possui dois eixos de simetria e é composta por duas **cadeias pesadas** idênticas e duas **cadeias leves** idênticas (ver Figura 1.13, onde as cadeias pesadas estão representadas em verde e as cadeias leves, em amarelo). As

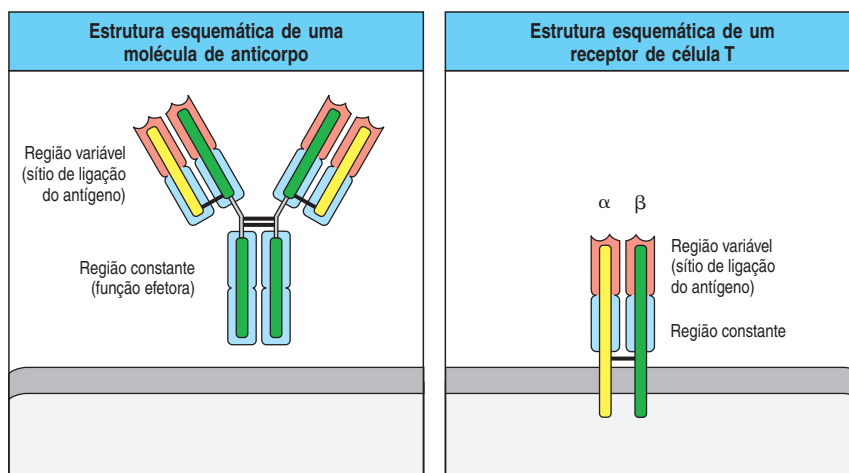


Figura 1.13 Estrutura esquemática dos receptores de antígenos. Quadro à esquerda: uma molécula de anticorpo, que é secretada por células B ativadas como uma molécula efetora ligadora de antígeno. A versão desta molécula ligada à membrana atua como um receptor de antígeno de célula B (não apresentado). Um anticorpo é composto de duas cadeias pesadas idênticas (verde) e duas cadeias leves idênticas (amarelo). Cada cadeia possui uma região constante (sombreado azul) e uma região variável (sombreado vermelho). Cada braço da molécula de anticorpo é formado por uma cadeia leve e uma cadeia pesada, de modo que as regiões variáveis das duas cadeias se aproximam, criando uma região variável que contém o sítio de ligação do antígeno. A haste é formada de regiões constantes das cadeias pesadas e tem um número limitado de formas. Esta região constante está envolvida na eliminação do antígeno ligado. Quadro à direita: receptor de antígeno de célula T. Este também é composto por duas cadeias, uma cadeia α (amarela) e uma cadeia β (verde), em que cada uma delas tem uma porção variável e uma porção constante. Assim como a molécula de anticorpo, as porções variáveis das duas cadeias criam uma região variável, que forma o sítio de ligação do antígeno. O receptor de célula T não é produzido na forma secretada.

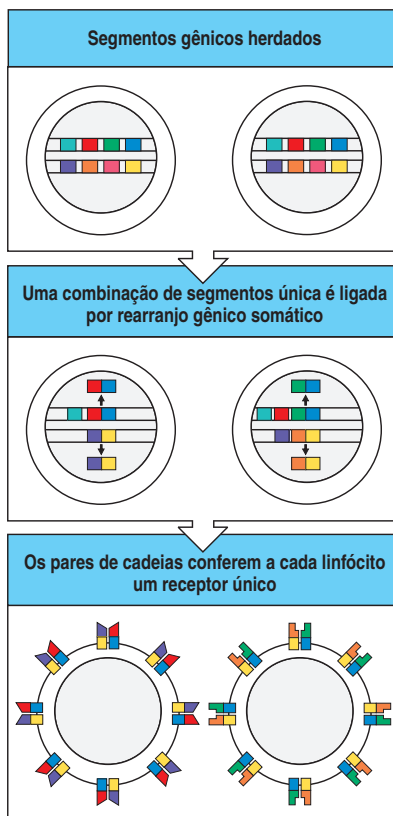


Figura 1.14 A diversidade dos receptores de antígeno dos linfócitos é gerada pelo rearranjo dos segmentos gênicos somáticos. Diferentes partes das regiões variáveis dos receptores de antígeno são codificadas por grupos de segmentos gênicos. Durante o desenvolvimento dos linfócitos, um membro de cada conjunto de segmento gênico é unido, ao acaso, por um processo irreversível de recombinação do DNA. Os segmentos gênicos justapostos formam um gene completo, que codifica a porção variável de uma cadeia do receptor e é único para aquela célula. Esse rearranjo ao acaso é repetido para outro conjunto de segmentos gênicos, codificando a outra cadeia. Os genes rearranjados são expressos para produzir os dois tipos de cadeias polipeptídicas que se unem para formar um receptor de antígeno único na superfície do linfócito. Cada linfócito possui várias cópias desse receptor.

cadeias leves e pesadas possuem regiões variáveis e constantes. As regiões variáveis de uma cadeia pesada e de uma leve combinam para formar um sítio de ligação do antígeno, então, ambas as cadeias contribuem para a especificidade de ligação do antígeno da molécula de anticorpo. A estrutura das moléculas de anticorpo é descrita em detalhes no Capítulo 3, e as propriedades funcionais dos anticorpos proporcionadas por suas regiões constantes são consideradas nos Capítulos 4 e 9. No momento, iremos nos deter apenas nas propriedades das moléculas de anticorpos como receptores antígenicos e como é produzida a diversidade das regiões variáveis.

Os receptores de células T para o antígeno mostram muitas similaridades com o receptor antígeno de célula B, e as duas moléculas são, claramente, relacionadas entre si evolutivamente. De fato, o receptor de célula T é muito parecido com uma parte da molécula do anticorpo. Existem, contudo, diferenças importantes entre as duas moléculas, como veremos, relacionadas aos seus diferentes papéis no sistema imune. O receptor de célula T, como mostrado na Figura 1.13, é composto por duas cadeias de tamanhos aproximadamente iguais, denominadas cadeia α e β do receptor de células T, sendo que cada uma atravessa a membrana da célula T. Cada cadeia tem uma região variável e uma constante e a combinação das regiões variáveis das cadeias α e β criam um único sítio para a ligação do antígeno. Esta estrutura é descrita em detalhes no Capítulo 3, e a maneira como cada diversidade é introduzida nas regiões variáveis é discutida no Capítulo 4. Como veremos, a organização dos genes para os receptores antígenicos e a maneira como cada diversidade é introduzida para criar um único sítio de ligação do antígeno é essencialmente a mesma para ambos os receptores de células B e T. Existe, contudo, uma diferença crucial na maneira pela qual células B e T ligam os antígenos. O receptor de células T não ligam as moléculas de antígenos diretamente; ao invés disso, eles reconhecem fragmentos de antígenos ligados na superfície de outras células. A natureza exata dos antígenos reconhecidos por células T, e como os antígenos são fragmentados e levados para superfície celular, é assunto do Capítulo 5. Uma outra diferença da molécula de anticorpo é que não existe forma secretada de receptor de célula T, a função dos receptores é apenas sinalizar para a célula T que ocorreu uma ligação com o antígeno, e os efeitos imunológicos subsequentes dependem das ações das próprias células T, como descreveremos no Capítulo 8.

1-12 Cada linfócito em desenvolvimento produz um único receptor antígeno por meio de rearranjos dos segmentos gênicos dos seus receptores

Como os receptores antígenicos, com uma infinidade de especificidades são codificadas por um número finito de genes? Esta questão foi respondida em 1976, quando **Susumu Tonegawa** descobriu que os genes para regiões variáveis de imunoglobulinas são herdados como grupos de **segmentos gênicos**, cada um codificando uma parte de uma região variável de uma cadeia polipeptídica de imunoglobulina (Figura 1.14). Durante o desenvolvimento das células B na medula óssea, esses segmentos gênicos são irreversivelmente ligados por uma recombinação do DNA para formar um segmento de DNA codificando uma região variável completa. Como existem muitas diferenças nos segmentos gênicos em cada grupo, e diferentes segmentos gênicos são ligados em diferentes células, cada célula produz um gene único para as regiões variáveis das cadeias leve e pesada das moléculas de imunoglobulina. Uma vez que estes processos de recombinação tenham sido bem sucedidos na produção de um receptor funcional, os rearranjos futuros são proibidos. Assim, cada linfócito expressa apenas um receptor específico.

Este mecanismo tem três consequências importantes. Primeiro, permite que um número ilimitado de segmentos gênicos gere um grande número de proteínas diferentes. Segundo, devido ao fato de que cada célula reúne um diferente grupo de segmentos gênicos, cada célula expressa uma única especificidade do receptor. Terceiro, devido ao fato de que o rearranjo dos segmentos gênicos envolve uma mudança irreversível no DNA celular, toda a progênie desta célula herdará genes

codificando a mesma especificidade do receptor. Este esquema geral foi confirmado mais tarde para os genes que codificam os receptores antigênicos das células T.

A diversidade potencial dos receptores de linfócitos gerados dessa maneira é enorme. Apenas poucas centenas de segmentos gênicos diferentes podem combinar-se de diferentes maneiras para gerar milhares de cadeias receptoras diferentes. A diversidade dos receptores de linfócitos é posteriormente ampliada por uma diversidade juncional, criada por adição ou subtração de nucleotídeos no processo de união de segmentos gênicos, e pelo fato de que cada receptor é produzido pelo pareamento de duas cadeias variáveis diferentes, cada uma codificada por grupos distintos de segmentos gênicos. Milhares de cadeias diferentes de cada tipo podem produzir 10^6 receptores antigênicos distintos através dessa diversidade de combinações. Dessa maneira, uma pequena quantidade de material genético pode codificar uma diversidade de receptores verdadeiramente surpreendentes. Apenas uma parte dessas especificidades de receptores, produzida aleatoriamente, sobrevive ao processo seletivo que forma o repertório de linfócitos periféricos. No entanto, existem linfócitos de no mínimo 10^8 especificidades diferentes em um indivíduo em um dado momento. Isso fornece o material básico onde a seleção clonal atuará.

1-13 As imunoglobulinas ligam uma ampla variedade de estruturas químicas, enquanto os receptores de células T são especializados no reconhecimento de antígenos estranhos como fragmentos peptídicos ligados às proteínas do complexo de histocompatibilidade principal

Em princípio, quase todas as estruturas químicas podem ser reconhecidas pelo sistema imune adaptativo como um antígeno, mas os antígenos geralmente encontrados em uma infecção são proteínas, glicoproteínas e polissacarídeos de patógenos. Um receptor antigênico individual ou um anticorpo reconhece uma pequena parte da estrutura molecular da molécula antigênica, que é conhecida como **determinante antigênico** ou **epítipo** (Figura 1.15). Antígenos macromoleculares, tais como proteínas e glicoproteínas, geralmente possuem diferentes epítipos que podem ser reconhecidos por diferentes receptores antigênicos.

Os receptores antigênicos das células B e das células T são adaptados para reconhecer antígenos de duas maneiras diferentes, o que reflete a função que suas células efectoras irão, eventualmente, desempenhar na destruição dos patógenos. As células B são especializadas em reconhecer antígenos de superfície nos patógenos vivendo fora das células e se diferenciar em células plasmáticas efectoras que secretam anticorpos para esses alvos patogênicos. Os receptores de células B e seus respectivos anticorpos são, assim, capazes de ligar uma grande variedade de estruturas moleculares.

As células T efectoras, ao contrário, têm que lidar com patógenos que entraram nas células hospedeiras e devem auxiliar na ativação das células B. Para realizar essas funções, o receptor de células T é especializado em reconhecer antígenos que foram gerados dentro das células e apresentados na sua superfície. As propriedades de reconhecimento do receptor de células T são um exemplo: eles reconhecem apenas um tipo de antígeno, os peptídeos que foram produzidos em outra célula hospedeira pela degradação das proteínas e apresentados na superfície celular. Além disso, os peptídeos são reconhecidos apenas se eles estiverem ligados a um determinado tipo de proteína de superfície celular. Estas são as glicoproteínas de membranas conhecidas como **moléculas do MHC**, as quais são codificadas em um grupo de genes chamado de **complexo de histocompatibilidade principal**, abreviado como **MHC**. O reconhecimento do antígeno pelos receptores de células T é, dessa forma, um complexo de um antígeno peptídico estranho e uma molécula do MHC (Figura 1.16). Veremos como estes antígenos compostos são reconhecidos pelos receptores de células T e como eles são gerados nos Capítulos 3 e 5, respectivamente.

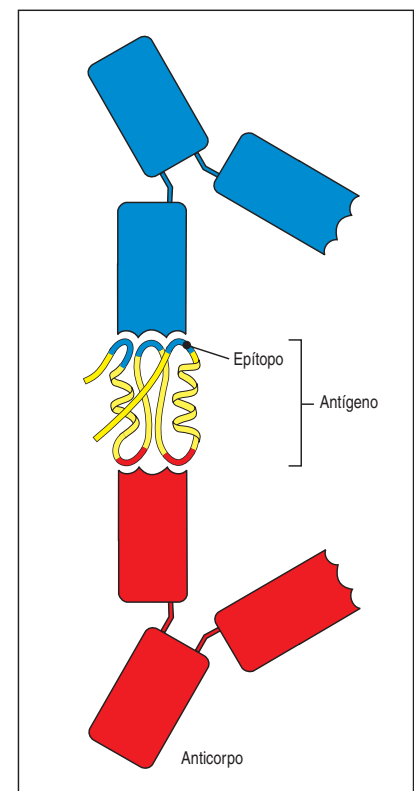


Figura 1.15 Os antígenos são as moléculas reconhecidas pela resposta imune enquanto os epítipos são sítios nos antígenos aos quais os receptores de antígenos se ligam. Os antígenos podem ser macromoléculas complexas como as proteínas, mostradas em amarelo. A maioria dos antígenos é maior que os sítios aos quais se ligam nos anticorpos ou nos receptores, e a região do antígeno que é ligada é conhecida como determinante antigênico ou epítipo para aquele receptor. Antígenos grandes como as proteínas podem conter mais de um epítipo (indicados em vermelho e azul) e, portanto, podem se ligar a diferentes anticorpos.

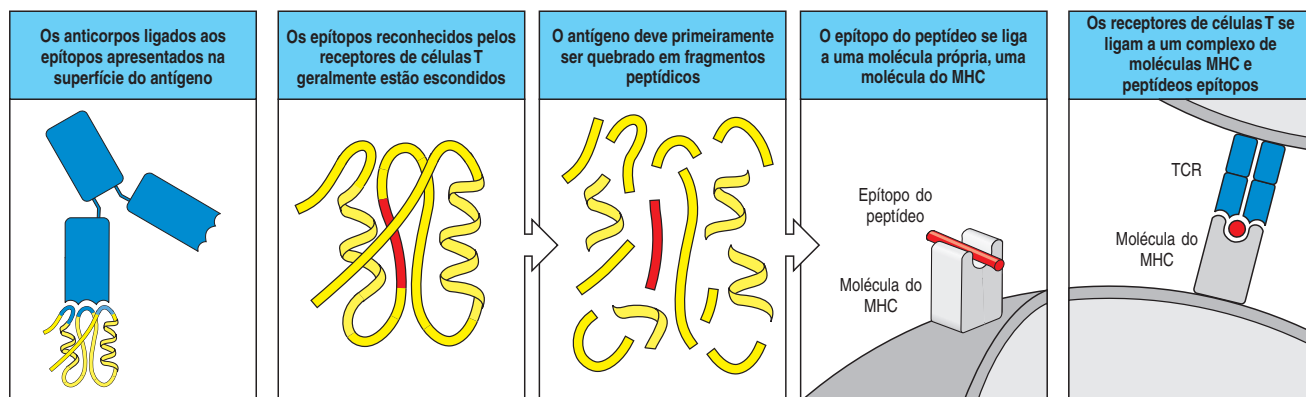


Figura 1.16 Um anticorpo liga diretamente a um antígeno, ao passo que um receptor de célula T se liga a um complexo de fragmento antigênico e a uma molécula própria. Os anticorpos (primeiro quadro) se ligam diretamente a seus antígenos e reconhecem os epítopos que formam as características do antígeno. Por outro lado, os receptores de células T podem reconhecer epítopos que estão escondidos no antígeno e não podem ser reconhecidos diretamente (segundo quadro). Estes antígenos devem, primeiramente, ser degradados por proteinases (terceiro quadro), e os epítopos do peptídeo entregues a uma molécula própria, chamada de MHC (quarto quadro). É nessa forma, como um complexo peptídeo e molécula do MHC, que os antígenos são reconhecidos pelos receptores de células T (quinto quadro).

1-14 O desenvolvimento e a sobrevivência dos linfócitos são determinados por sinais recebidos através de seus receptores antigênicos

Tão surpreendente quanto a geração de milhões de receptores antigênicos diferentes é a formação deste repertório durante o desenvolvimento linfocitário e a manutenção de um extenso repertório na periferia. Como os receptores de potencial utilidade são mantidos, enquanto aqueles que poderiam reagir contra os antígenos próprios, os **autoantígenos**, são eliminados? Como é mantido relativamente constante o número de linfócitos periféricos e a porcentagem de células B e T? A resposta parece ser que, ao longo da vida de um linfócito, desde o seu desenvolvimento nos órgãos linfoides centrais, a sua sobrevivência depende de sinais recebidos através de seu receptor antigênico. Se um linfócito falha na recepção desses sinais de sobrevivência, ele morre por uma forma de suicídio celular chamada de **apoptose** ou **morte celular programada**. Os linfócitos que reagem intensamente aos antígenos próprios são removidos durante o desenvolvimento por deleção clonal como previsto pela teoria de deleção clonal de Burnet, antes que eles madurem a um estágio no qual possam causar prejuízos. Em contraste, uma completa ausência de sinais do receptor antigênico durante o desenvolvimento pode também levar à morte celular. Além disso, se um receptor não for usado dentro de um período relativamente curto após sua entrada na periferia, a célula produzida morre, abrindo caminho para novos linfócitos com receptores diferentes. Dessa maneira, os receptores autorreativos são eliminados e os receptores são testados para assegurar que eles sejam potencialmente funcionais. Os mecanismos que modelam e mantêm o repertório de receptores linfocitários são descritos no Capítulo 7.

A palavra derivada do grego, apoptose, que significa queda de folhas de árvores, é uma maneira de regular o número de células no organismo. Esta é responsável, por exemplo, pela morte e renovação das células epiteliais intestinais e da pele, além da regeneração das células do fígado. A cada dia a medula óssea produz milhões de novos neutrófilos, monócitos, hemácias e linfócitos e esta produção deve ser balanceada por uma perda igual. A maioria das células sanguíneas brancas tem período de vida relativamente curto e morre por apoptose. As células mortas são fagocitadas e degradadas por macrófagos especializados no fígado e baço.

1-15 Os linfócitos encontram e respondem ao antígeno nos órgãos linfoides periféricos

Os patógenos podem entrar no organismo por muitas vias e desencadeiam uma infecção em qualquer local nos tecidos, enquanto os linfócitos são normalmente encontrados apenas no sangue, na linfa e nos órgãos linfoides. Como, então, eles se encontram? Os antígenos e linfócitos eventualmente se encontram nos órgãos

linfoides periféricos, nos linfonodos, no baço e nos tecidos linfoides das mucosas (ver Figura 1.7). Os linfócitos virgens maduros estão continuamente recirculando através desses tecidos para onde os antígenos patogênicos são levados do local da infecção, principalmente por células dendríticas. Os órgãos linfoides periféricos são especializados no aprisionamento das células dendríticas portadoras de antígenos e facilitam o início das respostas imunes adaptativas.

Os tecidos linfoides periféricos são compostos de agregados de linfócitos em uma rede de células estromais não-leucocitárias, que fornece uma organização estrutural básica do tecido e fornece os sinais de sobrevivência para auxiliar a manutenção da vida dos linfócitos. Além dos linfócitos, órgãos linfoides periféricos também contêm macrófagos e células dendríticas residentes.

Quando uma infecção ocorre em um tecido como a pele, antígenos livres e células dendríticas portadoras de antígenos migram do local de infecção através dos vasos linfáticos aferentes para os **linfonodos de drenagem** (Figura 1.17), tecidos linfoides periféricos onde eles ativam linfócitos antígeno-específicos. Os linfócitos ativados, então, passam por um período de proliferação e diferenciação, após o qual a maioria deixa os linfonodos como células efetoras via vasos linfáticos eferentes. Isso, eventualmente, retorna-os à corrente sanguínea (ver Figura 1.7), a qual então os leva até os tecidos onde irão atuar. Todo esse processo leva em torno de 4-6 dias do momento em que o antígeno é reconhecido, o que significa que uma resposta imune adaptativa contra um antígeno não encontrado anteriormente não se torna efetiva até cerca de uma semana após a infecção. Os linfócitos virgens que não reconhecem seu antígeno também saem através dos vasos linfáticos eferentes e retornam ao sangue, onde eles continuam a recircular através dos tecidos linfoides até reconhecerem seu antígeno ou morrerem.

Os **linfonodos** são órgãos linfoides altamente organizados, localizados nos pontos de convergência de vasos do sistema linfático, o sistema mais extenso que coleta fluido extracelular dos tecidos e retornando-o ao sangue (ver Figura 1.7). Esse fluido extracelular é produzido continuamente pela filtração do sangue e é chamado de linfa. A linfa sai dos tecidos periféricos devido à pressão exercida pela sua produção contínua, e é conduzida por vasos linfáticos, ou **linfáticos**. As válvulas unidirecionais dos vasos linfáticos impedem um fluxo reverso, e os movimentos de uma parte do corpo em relação a outra são importantes no direcionamento da linfa.

Os **vasos linfáticos aferentes** drenam os fluidos dos tecidos e levam os patógenos e células portadoras de antígenos dos tecidos infectados para os linfonodos (Figura 1.18). Os antígenos livres simplesmente difundem-se no fluido extracelular para o linfonodo, enquanto as células dendríticas migram ativamente para os linfonodos sob a influência de quimiocinas quimiotáticas. As mesmas quimiocinas também atraem os linfócitos do sangue que entram nos linfonodos passando através das paredes de vasos sanguíneos especializados chamados **vênulas endoteliais altas (HEV)**. Nos linfonodos, os linfócitos B são localizados nos **folículos**, que forma o **córtex** externo do linfonodo, com células T mais difusamente distribuídas nas **áreas paracorticais** circundantes, também chamadas de córtex medular ou **zonas de células T** (ver Figura 1.18). Os linfócitos que migram do sangue para os linfonodos entram inicialmente nas áreas paracorticais e as células dendríticas apresentadoras de antígeno e macrófagos, como são atraídos pela mesma quimiocina, também migram para esse local. Os antígenos livres difusos nos linfonodos podem ser aprisionados nessas células dendríticas e macrófagos. Esta justaposição de antígeno, células apresentadora de antígeno e células T virgens criam um ambiente ideal na zona de células T onde as células T virgens podem ligar seu antígeno e, dessa maneira tornarem-se ativadas.

Como dito anteriormente, a ativação de células B geralmente requer não apenas um antígeno, que se liga ao receptor de célula B, mas também a cooperação de células T auxiliares, um tipo de células T efetoras (ver Seção 1-4). A organização

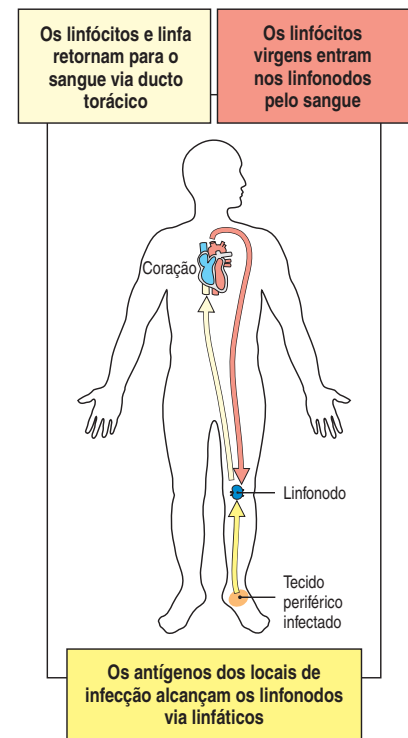


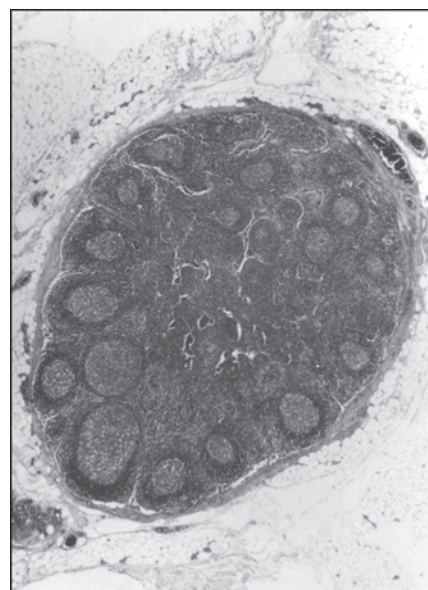
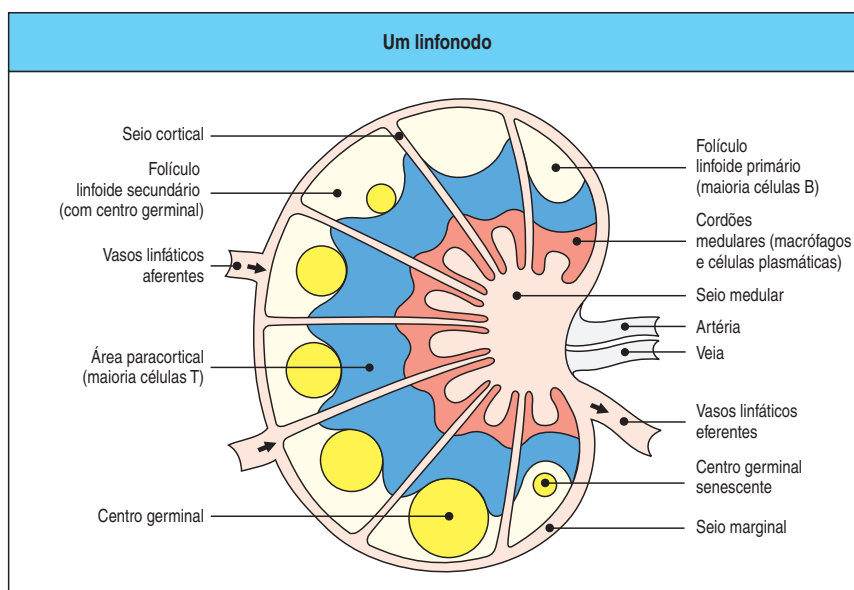
Figura 1.17 Os linfócitos circulantes encontram o antígeno nos órgãos linfoides periféricos. Os linfócitos virgens recirculam constantemente através dos tecidos linfoides periféricos, aqui ilustrados como um linfonodo poplíteo, um linfonodo localizado atrás do joelho. No caso de uma infecção no pé, este será o linfonodo que fará a drenagem, onde os linfócitos poderão encontrar seus antígenos específicos e tornarem-se ativados. Ambos os linfócitos ativados e não ativados retornam à corrente sanguínea via sistema linfático.

Figura 1.18 Organização de um linfonodo. Como apresentado no diagrama da esquerda, um linfonodo consiste em um córtex mais externo e uma medula interna. O córtex é composto por uma camada externa de células B organizadas em folículos linfoides, e áreas profundas, ou paracorticais, compostas principalmente por células T e células dendríticas. Quando uma resposta imune está em ação, alguns dos folículos contêm áreas centrais de intensa proliferação de células B chamadas de centros germinais e são conhecidas como folículos linfoides secundários. Estas reações são muito dramáticas, mas eventualmente desaparecem como centros germinais senescentes. A linfa drenada dos espaços extracelulares do organismo leva antígenos nas células dendríticas fagocíticas e nos macrófagos fagocíticos dos tecidos para o linfonodo via vasos linfáticos aferentes. Estes migram diretamente dos sinus para regiões celulares do nodo. A linfa sai pelos vasos linfáticos eferentes na medula. A medula consiste em cordões de macrófagos e células plasmáticas secretoras de anticorpos, conhecidas como cordões medulares. Os linfócitos virgens entram nos nodos pela corrente sanguínea através de vênulas pós-capilares especializadas (não apresentado) e saem com a linfa através dos linfáticos eferentes. A fotomicrografia óptica mostra um corte transversal do linfonodo, com folículos proeminentes contendo os centros germinais. (Aumento de 7×; fotografia cortesia de N. Rooney.)

dos linfonodos garante que antes da entrada nos folículos, as células B virgens passem através das zonas de células T, onde elas talvez encontrem seu antígeno e células T auxiliares e se tornem ativadas. Alguns folículos de células B incluem os **centros germinativos**, em que as células B são submetidas à intensa proliferação e diferenciação em células plasmáticas.

Em humanos, o **baço** é o primeiro órgão em tamanho situado logo atrás do estômago (ver Figura 1.7). Esse órgão não tem ligação direta com o sistema linfático, ao contrário, ele coleta antígenos do sangue e está envolvido nas respostas imunes contra os patógenos sanguíneos. Os linfócitos entram e saem do baço via vasos sanguíneos. O baço ainda coleta e descarta as hemácias senescentes. Sua organização é apresentada esquematicamente na Figura 1.19. Grande parte do baço é composta por **polpa vermelha**, o local de descarte das hemácias. Os linfócitos que circundam as arteríolas que correm através do baço formam as áreas isoladas de **polpa branca**. A camada de linfócitos ao redor de uma arteríola é chamada de **camada linfóide periarteriolar (PALS)** e contém principalmente células T. Os folículos linfoides são localizados nos intervalos e contêm principalmente células B. A chamada zona marginal circunda o folículo e possui poucas células T, é rica em macrófagos e tem uma população residente, de células B não-circulantes conhecidas como **zona marginal de células B**, das quais pouco se conhece, e será discutida no Capítulo 7. Os microrganismos nascidos de origem sanguínea como os antígenos solúveis e os complexos antígeno:anticorpo são filtrados do sangue por macrófagos e por células dendríticas imaturas na zona marginal. Após a migração das células dendríticas imaturas dos tecidos periféricos para as áreas de células T dos linfonodos, quando as células dendríticas imaturas das zonas marginais esplênicas capturam os antígenos e tornam-se ativadas, elas migram para as áreas de células T do baço, onde são capazes de apresentar os antígenos para as células T.

A maioria dos patógenos entra no organismo através das superfícies das mucosas, e também é exposto a uma grande quantidade de outros antígenos potenciais do ar, dos alimentos e da flora microbiana natural do corpo. As superfícies das mucosas são protegidas por um extenso sistema de tecidos linfoides conhecidos geralmente por **sistema imune de mucosa ou tecidos associados às mucosas (MALT)**. Coletivamente, o sistema imune de mucosa parece conter tanto linfócitos quanto em qualquer outra parte do corpo, e eles formam um grupo de células especializadas que obedecem, de certa forma, regras diferentes de recirculação



do que aquelas dos outros órgãos linfoides periféricos. Os **tecidos linfoides associados ao intestino (GALT)** incluem as **tonsilas**, os **adenoides** e o **apêndice**, e as estruturas especializadas chamadas de **placas de Peyer** do intestino delgado, coletam os antígenos das superfícies epiteliais do trato gastrointestinal. Nas placas de Peyer, que são, entre estes, os tecidos mais importantes e altamente organi-

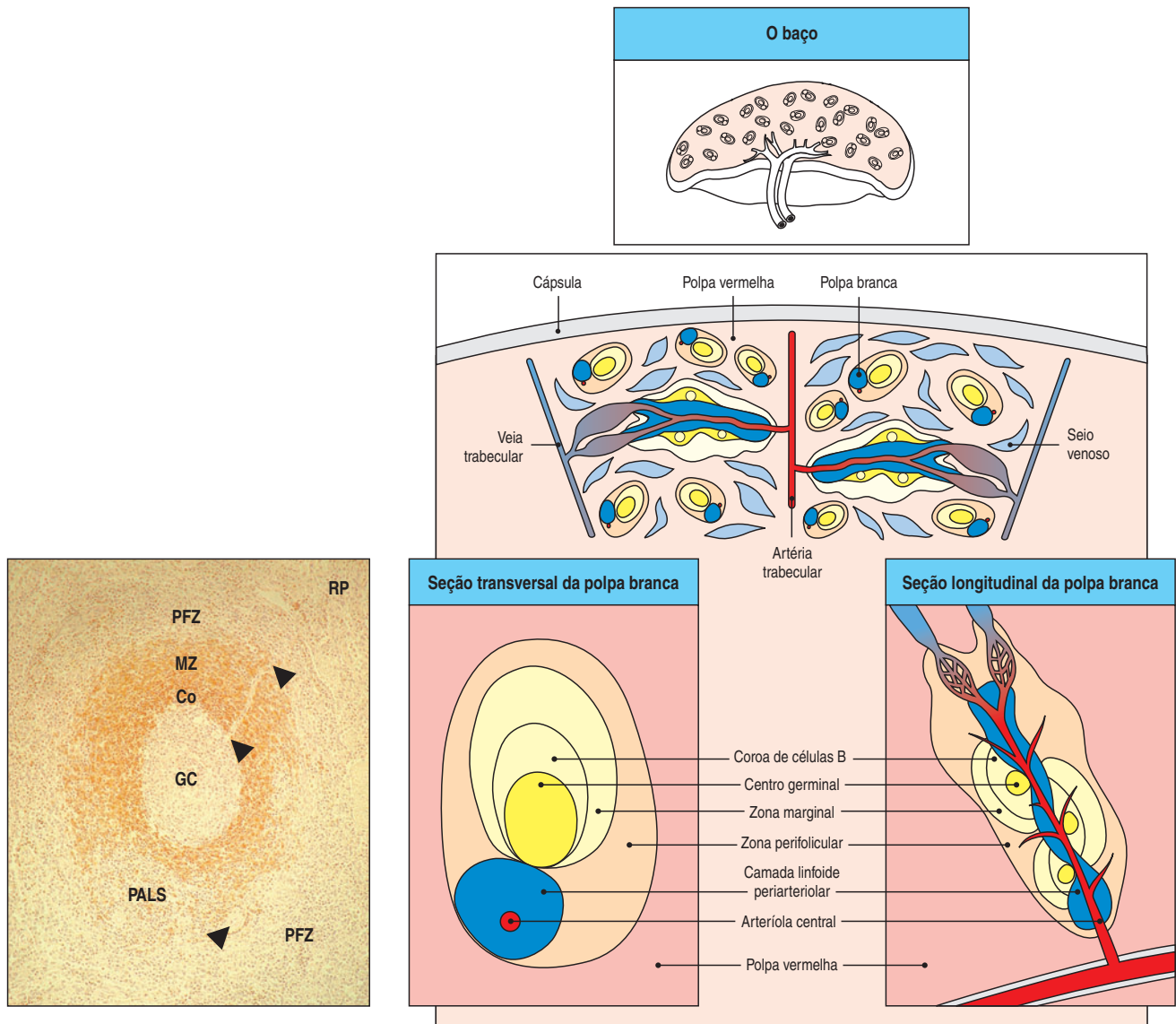


Figura 1.19 organização dos tecidos linfoides no baço. O esquema no topo à direita mostra que o baço consiste em uma polpa vermelha (áreas cor-de-rosa no quadro superior), que é o local de destruição das hemácias, entremeadado com a polpa branca linfóide. O quadro central exibe uma ampliação de uma pequena seção do baço humano (centro), mostrando o arranjo de discretas zonas de polpa branca (amarelo e azul) ao redor de arteríolas centrais. A maioria da polpa branca pode ser vista na seção transversal, com duas porções ilustradas em seção longitudinal. Os dois diagramas esquemáticos inferiores mostram uma ampliação de um corte transversal (abaixo no centro) e de um corte longitudinal (quadro inferior à direita) da polpa branca. Circundando a arteríola central, encontra-se a camada linfóide periarteriolar (PALS, *periarteriolar lymphoid sheath*), composta de células T. Ali, os linfócitos e as células dendríticas carregadas de antígenos se encontram. Os folículos consistem principalmente em células B; em um folículo secundário um centro germinal é circundado por uma coroa de células B. Os folículos são circundados

por uma zona marginal de linfócitos. Em cada área de polpa branca, o sangue, carregando linfócitos e antígenos, flui de uma artéria trabecular para uma arteríola central. Desta arteríola, vasos sanguíneos menores se espalham, eventualmente terminando em uma zona especializada do baço humano, chamada de zona perifolicular (PFZ, *perifollicular zone*), que circunda cada zona marginal. As células e os antígenos passam então pela polpa branca através de espaços cheios de sangue na zona perifolicular. A fotomicrografia óptica de uma imuno-histoquímica (abaixo, à esquerda) mostra uma seção transversal da polpa branca de um baço humano corado para células B maduras. Ambos, os folículos e as PALS são circundados pela zona perifolicular. A arteríola folicular emerge nas PALS (seta inferior), atravessa os folículos e passa através da zona marginal caindo na zona perifolicular (setas superiores). Co, coroa de células B foliculares; GC, centros germinais; MZ, zona marginal; RP, polpa vermelha; setas, arteríola central. (Fotografia cortesia de N.M. Milicevic.)

Figura 1.20 Organização da placa de Peyer na mucosa intestinal. Como mostra o diagrama à esquerda, a placa de Peyer contém numerosos folículos de células B com centros germinais. As células T ocupam as áreas entre os folículos e as áreas dependentes de células T. A camada entre a superfície epitelial e os folículos é conhecida como cúpula subepitelial e é rica em células dendríticas, células T e B. As placas de Peyer não possuem linfáticos aferentes e os antígenos entram diretamente do intestino através de um epitélio especializado constituído nas chamadas células microfenestradas (M). Embora esse tecido pareça bastante diferente dos outros órgãos linfoides, as divisões básicas estão mantidas. Como nos linfonodos, os linfócitos vindos do sangue entram nas placas de Peyer através das paredes das vênulas endoteliais altas (não apresentado), e saem via vasos linfáticos eferentes. A fotomicrografia ótica mostra um corte da placa de Peyer na parede intestinal de um camundongo. A placa de Peyer pode ser vista abaixo dos tecidos epiteliais. GC, centro germinal; TODA, área dependente de célula T. O quadro b é uma fotomicrografia eletrônica de varredura de um epitélio associado ao folículo, a caixa (a) mostra as células M com ausência de microvilosidades e a camada de muco presente nas células epiteliais normais. Cada célula M aparece como uma depressão na superfície epitelial. O quadro c é uma vista de maior magnitude da área da caixa (b), mostrando a superfície pregueada, característica de uma célula M. As células M são a porta de entrada para muitos patógenos e outras partículas. (a) Corante de hematoxilina e eosina. Aumento de 100×; (b) 5.000×; (c) 23.000×. (Fonte: Mowat, A., Viney, J.: *Immunol. Rev.* 1997, **156**: 145-166.)

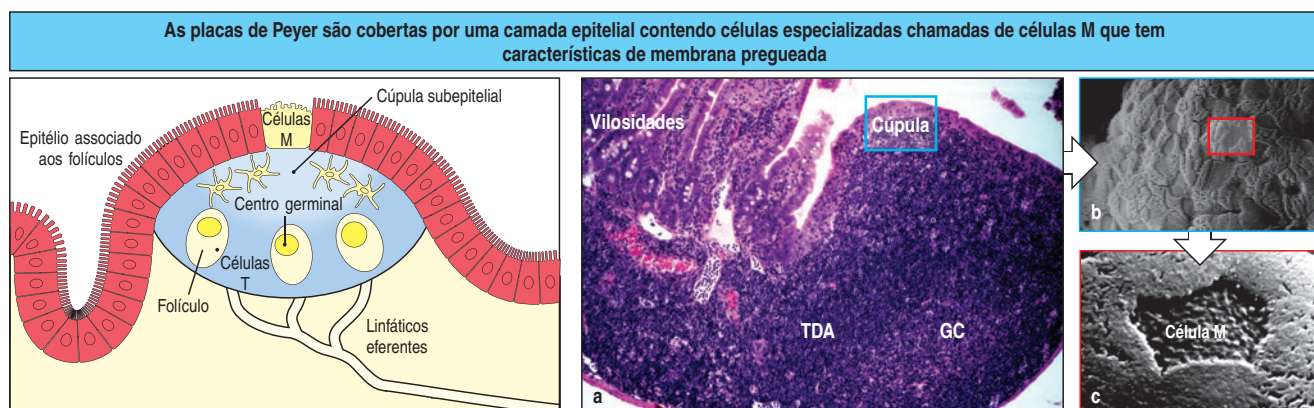
zados, o antígeno é capturado por células epiteliais especializadas chamadas de células **microfenestradas** ou **células M** (Figura 1.20). Os linfócitos formam um folículo constituído em uma grande região central de linfócitos B circundados por uma menor quantidade de linfócitos T. As células dendríticas residentes nas placas de Peyer apresentam o antígeno aos linfócitos T. Os linfócitos entram nas placas de Peyer pela circulação sanguínea e saem através de vasos linfáticos eferentes. Os linfócitos efetores produzidos nas placas de Peyer circulam através do sistema linfático e para a corrente sanguínea, de onde são novamente levados aos tecidos das mucosas para realizar suas ações efetoras.

No trato respiratório e em outras mucosas eles são similares, mas em agregados mais difusos: o **tecido linfoide nasal (NALT)** e **tecido linfoide associado aos brônquios (BALT)** estão presentes no trato respiratório. Assim como as placas de Peyer, estes tecidos linfoides de mucosa são também revestidos por células M, por onde podem passar os microrganismos inalados e os antígenos são aprisionados no muco que reveste o trato respiratório. O sistema imune de mucosa será discutido no Capítulo 11.

Embora muito diferentes na aparência, os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados os mucosas compartilham a mesma arquitetura básica. Todos operam no mesmo princípio, aprisionando antígenos e células apresentadoras de antígeno dos locais de infecções e capacitando-os a apresentar antígenos para os pequenos linfócitos migratórios, induzindo, dessa forma, as respostas imunes adaptativas. Os tecidos linfoides periféricos também fornecem sinais de sustentação para os linfócitos que não encontram seu antígeno específico imediatamente, de modo que eles sobrevivam e continuem a recircular.

Por estarem envolvidos na resposta imune adaptativa inicial, os tecidos linfoides periféricos não são estruturas estáticas, mas variam dramaticamente, dependendo se há ou não infecção. Um tecido linfoide de mucosa difuso pode aparecer em reposta a uma infecção e então desaparecer, enquanto a arquitetura dos tecidos organizados muda de modo mais definido durante uma infecção. Por exemplo, os folículos de células B dos linfonodos se expandem com a proliferação dos linfócitos B para formar os centros germinais (ver Figura 1.18), e todo o linfonodo aumenta um fenômeno familiarmente conhecido como glândulas inchadas, ou íngua.

Finalmente, populações especializadas de linfócitos podem ser encontradas distribuídas em todos os locais do corpo ao invés de serem encontradas em tecidos linfoides organizados. Tais locais incluem o fígado e a lamina própria do intestino, assim como a base do epitélio que reveste o intestino, epitélio reprodutivo e, em camundongos, mas não no homem, a epiderme. Estas populações linfocitárias parecem ter um papel importante na proteção desses tecidos contra infecções, e serão descritas mais adiante nos Capítulos 7 e 11.



1-16 A interação com outras células bem como com antígenos é necessária à ativação dos linfócitos

Como vimos nas Seções 1-3 e 1-6, os tecidos linfoides periféricos são especializados não apenas no aprisionamento das células fagocíticas que ingeriram antígeno, mas também em promover suas interações com os linfócitos necessários para iniciar uma resposta imune adaptativa.

Todas as respostas dos linfócitos contra os antígenos requerem não apenas o sinal resultante da ligação do antígeno aos seus receptores de linfócitos, mas também de um segundo sinal, emitido por outra célula por meio de suas moléculas de superfície celular, conhecidas geralmente como moléculas coestimuladoras (ver Seção 1-7). As células T virgens são geralmente estimuladas por células dendríticas ativadas (Figura 1.21, quadro à esquerda), mas para as células B virgens (Figura 1.21, quadro à direita) o segundo sinal é emitido por uma célula T auxiliar ativada. Os macrófagos e as células B apresentadoras de antígenos estranhos em suas superfícies também podem ser induzidos a expressar moléculas coestimuladoras e, dessa forma, ativar as células T virgens. Estas três células apresentadoras de antígeno especializadas do sistema imune são ilustradas na Figura 1.22. As células dendríticas são as mais importantes das três a esse respeito, com um papel central na iniciação da resposta imune adaptativa.

A indução de moléculas coestimuladoras é importante no início da resposta imune adaptativa porque o contato com o antígeno, sem o acompanhamento de uma molécula coestimuladora, inativa os linfócitos T virgens ao invés de ativá-los, levando ou à deleção clonal ou a um estado inativado conhecido como **anergia**. Voltaremos a este tópico no Capítulo 7. Dessa forma, precisamos adicionar um postulado final à teoria de seleção clonal. Um linfócito virgem pode apenas ser ativado por células que portam não apenas o antígeno específico, mas também as moléculas coestimuladoras, cuja expressão é regulada pela imunidade inata.

1-17 Os linfócitos ativados por antígenos proliferam nos órgãos linfoides periféricos, gerando células efetoras e memória imunológica

A grande diversidade dos receptores de linfócitos significa que, normalmente, haverá, pelo menos, alguns que poderão se ligar a um determinado antígeno estranho. Contudo, este número será bem pequeno, certamente não o suficiente para produzir uma resposta contra o patógeno. Para gerar linfócitos efetores antígeno-específicos em número suficiente para combater uma infecção, um linfócito com um receptor de especificidade adequada é primeiro ativado para proliferar. Somente quando um

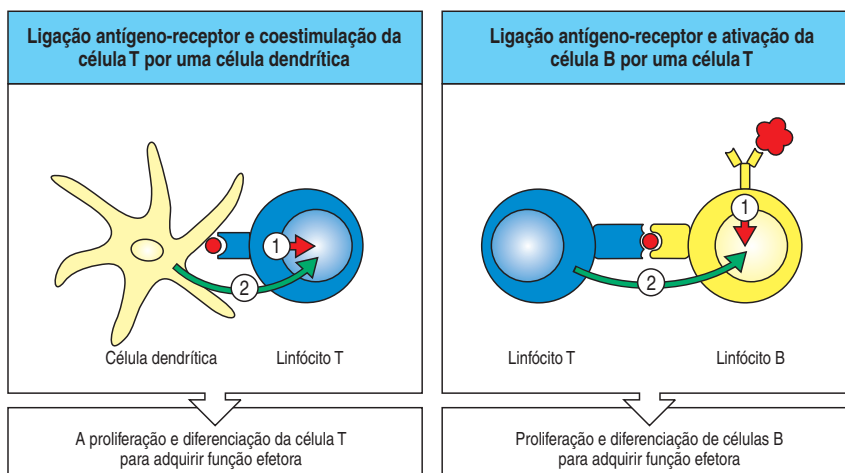


Figura 1.21 Dois sinais são necessários à ativação dos linfócitos. Além de receber um sinal de seus receptores de antígeno (sinal 1), os linfócitos virgens maduros também devem receber um segundo sinal (sinal 2), para se tornarem ativados. Para as células T (quadro à esquerda), este segundo sinal é emitido por uma célula apresentadora de antígeno como a célula dendrítica aqui representada. Para as células B (quadro à direita), o segundo sinal é geralmente emitido por uma célula T ativada que reconhece os peptídeos antigênicos capturados, processados e apresentados pelas células B em sua superfície.

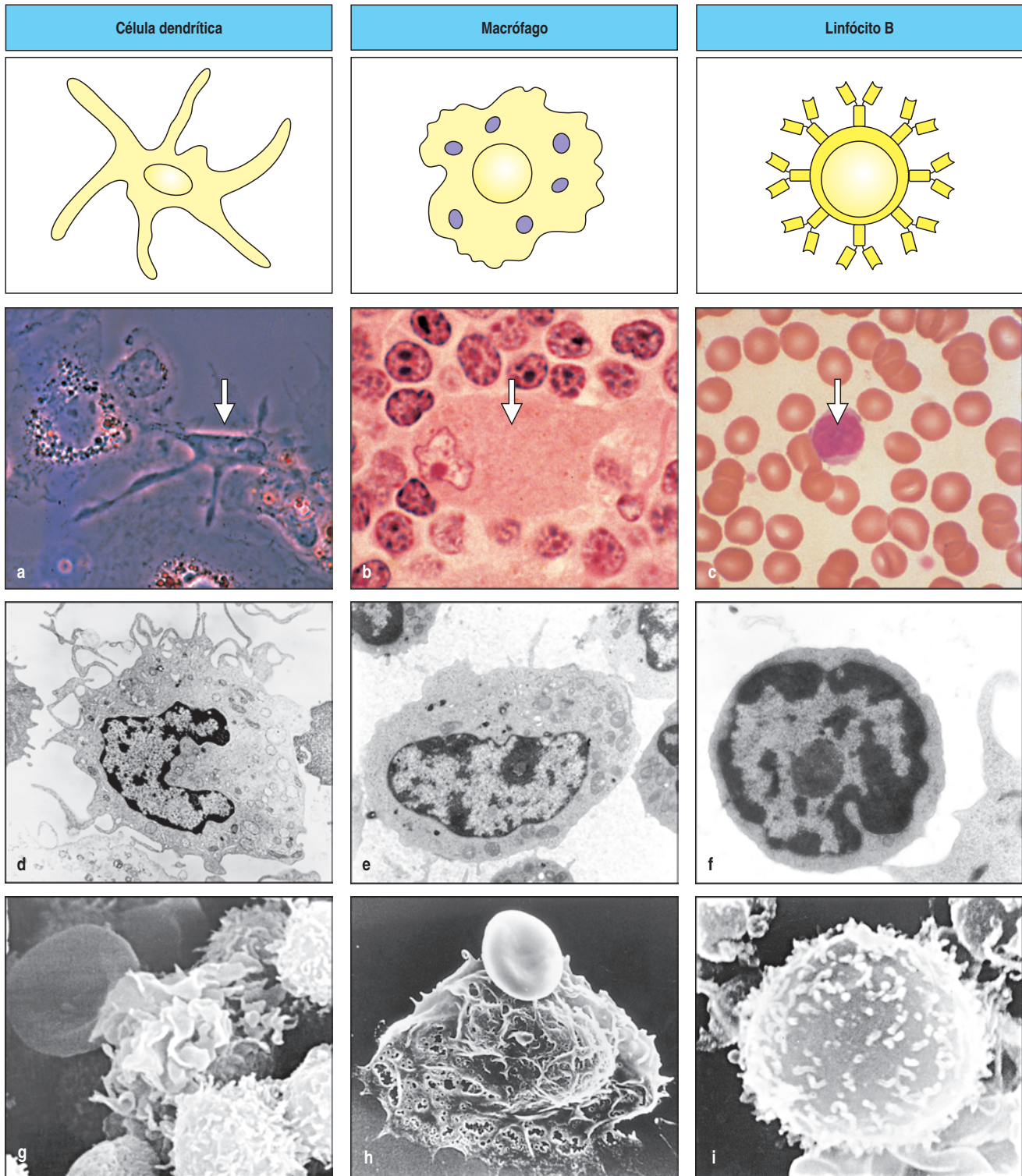


Figura 1.22 As células apresentadoras de antígenos. Os três tipos de células apresentadoras de antígeno são mostrados da maneira que serão apresentadas ao longo deste livro (primeira linha), como elas aparecem na micrografia óptica (segunda linha; as células relevantes estão indicadas por uma seta), como são visualizadas na microscopia eletrônica de transmissão (terceira linha) e por microscopia eletrônica de varredura (linha inferior). As células dendríticas maduras são encontradas nos tecidos linfóides e são derivadas das células dendríticas imaturas

dos tecidos que interagem com muitos tipos distintos de patógenos. Os macrófagos são especializados na internalização dos patógenos extracelulares, especialmente após eles serem recobertos por anticorpos e terem apresentado seus antígenos. As células B têm receptores antígeno-específicos que permitem que elas internalizem, processem e apresentem grandes quantidades de antígeno específicos. (Fotografia cortesia de R.M. Steinman (a); N. Rooney (b, c, e, f); S. Knight (d, g) e P.F. Heap (h, i).)

grande clone de células idênticas foi produzido é que eles finalmente se diferenciam em células efetoras. Esta expansão clonal é uma característica comum a todas as respostas imune adaptativas. Os linfócitos T virgens, quando reconhecem seu antígeno específico em uma célula apresentadora de antígeno específica, param de migrar e crescem. A cromatina no seu núcleo torna-se menos densa, o nucléolo aparece, e o volume do núcleo e do citoplasma aumenta, e novos mRNAs e novas proteínas são sintetizados. Em poucas horas, as células estão totalmente diferentes e são conhecidas como **linfoblastos** (Figura 1.23).

Os linfoblastos agora começam a se dividir, normalmente duplicando de duas a quatro vezes a cada 24 horas por 3 a 5 dias, de modo que um linfócito virgem dá origem a um clone de cerca de 1.000 células filhas de idêntica especificidade. Estas então se diferenciam em células efetoras. No caso das células B, as células efetoras diferenciadas são as células plasmáticas, que secretam anticorpo. No caso

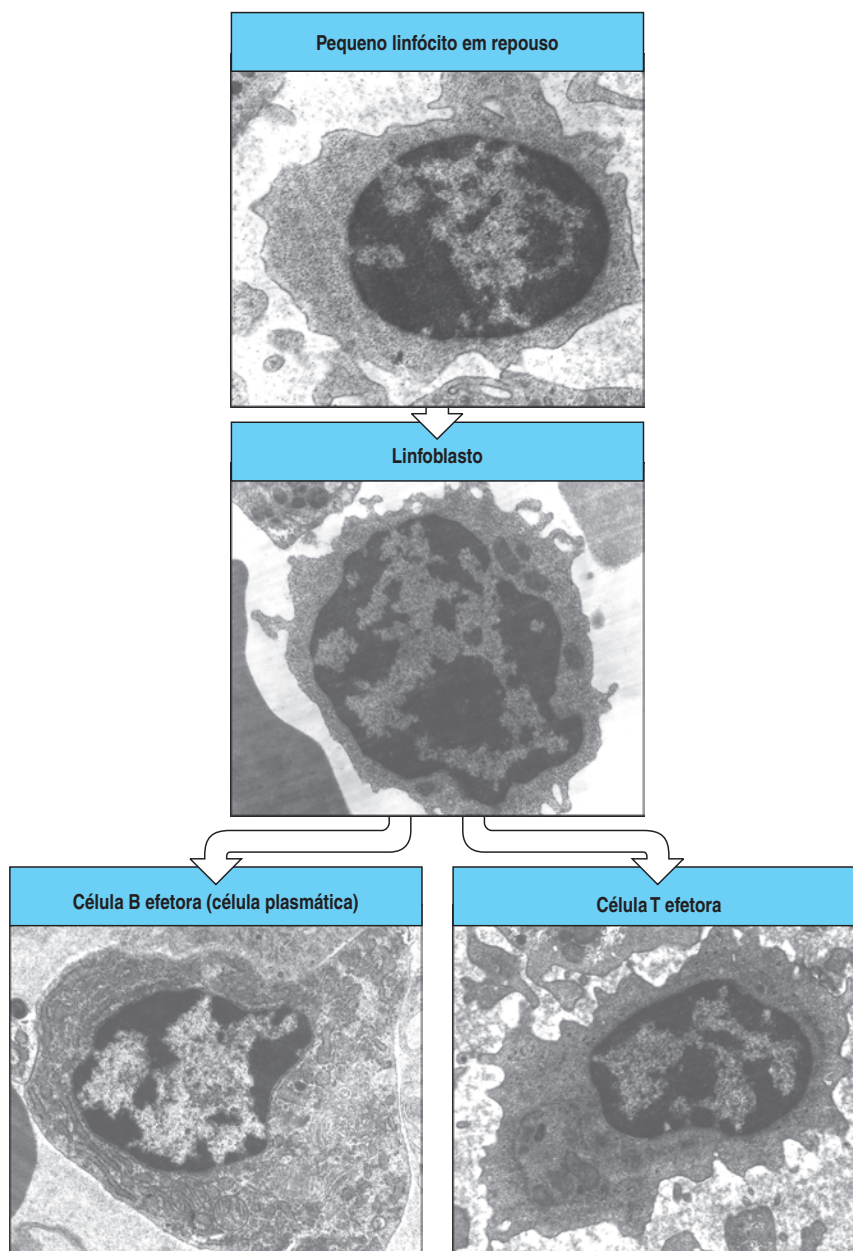
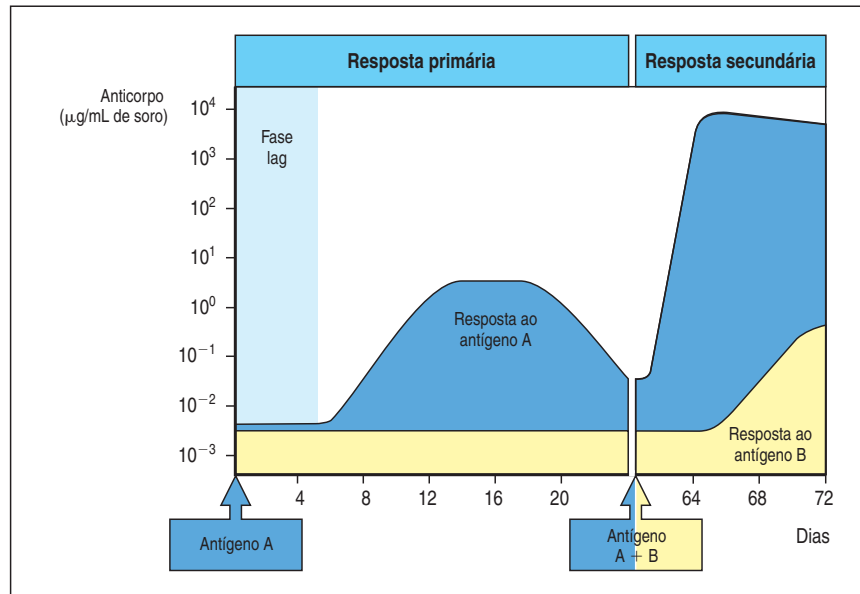


Figura 1.23 Micrografia eletrônica de transmissão de linfócitos em vários estágios de ativação para função efetora. Os pequenos linfócitos em repouso (quadro superior) ainda não encontraram seu antígeno. Note seu citoplasma escasso, a ausência de retículo endoplasmático rugoso e a cromatina condensada, todos indicativos de célula inativa. Esta pode ser uma célula T ou B. Pequenos linfócitos circundantes estão presos nos linfonodos quando seus receptores encontram antígeno nas células apresentadoras de antígeno. A estimulação pelo antígeno induz o linfócito a se diferenciar em um linfoblasto ativo (quadro central). Note o maior tamanho, núcleo aumentado e cromatina mais difusa; novamente, os linfoblastos T e B são similares em aparência. Estas células passam por repetidas divisões, que são seguidas por diferenciação para a função efetora. O quadro inferior mostra linfócitos T e B efetores. Note a grande quantidade de citoplasma, mitocôndrias abundantes e presença de retículo endoplasmático rugoso, todas as características de células ativas. O retículo endoplasmático rugoso é especialmente proeminente nas células plasmáticas (células B efetoras), que estão sintetizando e secretando grandes quantidades de proteínas na forma de anticorpos. (Fotografia cortesia de N. Rooney.)

Figura 1.24 O curso de uma típica resposta de anticorpo. O primeiro encontro com o antígeno produz uma resposta primária. O antígeno A introduzido no tempo zero encontra pouco anticorpo específico no soro. Depois da fase *lag* (refratária), aparece anticorpo contra o antígeno A (azul), e sua concentração sobe até um patamar, quando, então, diminui gradualmente. Esta é uma típica resposta primária. Quando o soro é testado contra outro antígeno, B (amarelo), pouco anticorpo está presente, demonstrando a especificidade da resposta de anticorpo. Quando o animal for exposto, mais tarde, a uma combinação dos antígenos A e B, ocorre uma rápida e intensa resposta secundária ao antígeno A. Isso ilustra a memória imunológica, a capacidade do sistema imune de produzir uma resposta secundária ao mesmo antígeno de modo mais eficiente e efetivo, o que proporciona ao hospedeiro uma defesa específica contra a infecção. Essa é a principal razão para a vacinação de reforço após uma vacinação inicial. Note que a resposta ao antígeno B assemelha-se à resposta inicial primária ao antígeno A, pois este é o primeiro encontro do hospedeiro com o antígeno B.



de células T, as células efetoras são as células T citotóxicas capazes de destruir as células infectadas, ou as células T auxiliares que ativam outras células do sistema imune. Os linfócitos efetores não recirculam como os linfócitos virgens. Algumas células T efetoras detectam os locais de infecção e migram do sangue para esse local, outras permanecem nos tecidos linfoides para ativar células B. Algumas células plasmáticas secretoras de anticorpos permanecem nos órgãos linfoides periféricos, mas a maioria das células plasmáticas produzidas nos linfonodos e no baço migram para a medula óssea, fixando residência e liberando anticorpos no sistema sanguíneo. As células efetoras geradas no sistema imune de mucosa geralmente permanecem nos tecidos de mucosa.

Após um linfócito virgem ser ativado, ele leva de 4 a 5 dias para completar a sua expansão clonal e os linfócitos terem se diferenciado em células efetoras. A primeira resposta imune adaptativa contra um patógeno ocorre somente vários dias após o início da infecção e de ter sido detectada pelo sistema imune inato. A maioria dos linfócitos produzidos pela expansão clonal em determinada resposta imune eventualmente morre. Contudo, um número significativo de célula B antígeno-específicas ativadas e células T ativadas persistem após a eliminação do antígeno. Estas células são conhecidas como **células de memória** e formam a base da memória imunológica. Elas podem ser reativadas muito mais rapidamente do que os linfócitos virgens, o que assegura uma resposta mais rápida e eficaz em um segundo encontro com um patógeno e, por meio disso, proporciona imunidade protetora permanente.

As características da memória imunológica são facilmente observadas comparando-se a resposta de anticorpos de um indivíduo a uma **primeira imunização** com a mesma resposta produzida no mesmo indivíduo por uma **segunda imunização** ou **reforço** com o mesmo antígeno. Como mostra a Figura 1.24, a resposta secundária de anticorpo ocorre após uma pequena fase *lag* (refratária), alcançando um nível superior acentuado, e produz anticorpos de altíssima afinidade, ou força de ligação, para o antígeno. A afinidade aumentada para o antígeno é chamada **maturação da afinidade** e é o resultado de eventos que selecionam receptores de células B e, portanto, os anticorpos, para afinidade progressivamente mais acentuada para o antígeno durante a resposta imune. Muito importante, os receptores de células T não passam pela maturação da afinidade, e o menor percentual para ativação de células T de memória comparado às células T virgens resulta de uma mudança na resposta das células e não de uma mudança no receptor. Os meca-

nismos dessa mudança importante são descritos nos Capítulos 4, 9 e 10. A base celular da memória imunológica é a expansão clonal e a diferenciação clonal das células específicas para o antígeno que as induziu, e esta é, portanto, totalmente antígeno-específica.

É a memória imunológica que permite o sucesso das vacinações e previne as reinfecções com patógenos que já foram repelidos com sucesso por uma resposta imune adaptativa. A memória imunológica é a consequência biológica mais importante da imunidade adaptativa, embora sua base celular e molecular não seja ainda totalmente compreendida, como será visto no Capítulo 10.

Resumo

Os sistemas inatos precoces de defesa, que dependem de receptores invariáveis que reconheceram características comuns dos patógenos, são crucialmente importantes, mas eles podem ser superados por muitos patógenos, e não produzem memória imunológica. O reconhecimento de um determinado patógeno e a produção de uma proteção aumentada contra uma reinfecção é papel único da imunidade adaptativa. Uma resposta imune adaptativa envolve a seleção e a amplificação clones de linfócitos portadores de receptores que reconhecem antígenos estranhos. Esta seleção clonal fornece teoricamente a base para entendermos todas as características fundamentais da resposta imune adaptativa. Existem dois tipos principais de linfócitos: os linfócitos B, que maturam na medula óssea e são a fonte de anticorpos circulantes, e os linfócitos T, que maturam no timo e reconhecem os peptídeos dos patógenos apresentados pelas moléculas do MHC nas células infectadas ou nas células apresentadoras de antígenos. Cada linfócito possui receptores de superfície celular específico para um único antígeno. Estes receptores são produzidos pela recombinação aleatória de segmentos gênicos de receptores variáveis e pelo pareamento de distintas cadeias variáveis de proteínas: as cadeias leves e as cadeias pesadas de imunoglobulinas, ou as duas cadeias do receptor de células T. Esse processo produz uma grande coleção de linfócitos, cada um deles portando um receptor distinto, de modo que o repertório total de receptores possa reconhecer qualquer antígeno. Se o receptor é específico para autoantígenos únicos, o linfócito é eliminado no encontro com o antígeno logo no início de seu desenvolvimento, enquanto sinais de sobrevivência recebidos através de receptores de antígenos selecionam e mantêm um repertório de linfócitos potencialmente úteis. A imunidade adaptativa é iniciada quando uma resposta imune inata falha ao eliminar uma nova infecção, e as células apresentadoras de antígeno ativadas portadoras de antígenos patogênicos é levada aos tecidos linfoides de drenagem. Quando um linfócito recirculante encontra seu antígeno correspondente nos tecidos linfoides periféricos, ele é induzido a proliferar e sua progênie se diferencia em linfócitos efetores B e T que podem eliminar o agente infeccioso. Uma subpopulação desses linfócitos em proliferação se diferencia em células de memória, pronta a responder rapidamente ao mesmo patógeno em um novo encontro. Os detalhes desses processos de reconhecimento, desenvolvimento e diferenciação formam o assunto principal das três partes centrais deste livro.

Os mecanismos efetores da imunidade adaptativa

Na primeira parte deste capítulo vimos como os linfócitos virgens são selecionados pelo antígeno para se diferenciarem em clones de linfócitos efetores ativados. Agora expandimos para os mecanismos, por meio dos quais os linfócitos efetores ativados têm como alvo diferentes patógenos para a destruição em uma resposta imune adaptativa bem-sucedida. Os distintos tipos de vida dos patógenos requerem respostas diferentes para seu reconhecimento e destruição (Figura 1.25). Os

Figura 1.25 Os principais tipos de patógenos encontrados pelo sistema imune e algumas doenças por eles causadas.

O sistema imune protege contra quatro classes de patógenos		
Tipo de patógeno	Exemplos	Doenças
Bactéria extracelular, parasitas e fungos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Trypanosoma brucei</i> <i>Pneumocystis carinii</i>	Pneumonia Tétano Doença do sono Pneumonia por <i>pneumocystis</i>
Bactéria intracelular, parasitas	<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	Lepra Leishmaniose Malária
Vírus (intracelular)	Varíola Influenza Varicela	Varíola Gripe Catapora
Vermes parasíticos (extracelulares)	<i>Ascaris</i> <i>Schistosoma</i>	Ascariase Esquistossomose

receptores de células B reconhecem os antígenos do ambiente extracelular e se diferenciam em células plasmáticas efetoras que secretam anticorpos naquele ambiente. Os receptores de células T são especializados para detectar antígenos que tenham sido produzidos nas células do organismo, e isto é refletido nas ações efetoras das células T. Algumas células T efetoras matam diretamente as células infectadas com patógenos intracelulares tais como os vírus, enquanto outras participam da resposta contra patógenos extracelulares interagindo com células B, auxiliando-as na produção de anticorpos.

A maioria dos outros mecanismos efetores que eliminam os patógenos alvos de uma resposta imune adaptativa é essencialmente idêntica aos da imunidade inata e envolve células como macrófagos e neutrófilos, e proteínas como do sistema do complemento. De fato, parece que a resposta imune adaptativa dos vertebrados evoluiu por meio da adição tardia do reconhecimento específico pelos receptores distribuídos clonalmente nos mecanismos de defesa inata já existentes nos invertebrados. Isso será discutido no Capítulo 16. Iniciaremos salientando as ações efetoras dos anticorpos, que dependem quase que totalmente do recrutamento das células e moléculas do sistema imune inato.

1-18 Anticorpos lidam com formas extracelulares de patógenos e seus produtos tóxicos

Os anticorpos são encontrados no fluido componente do sangue ou plasma e em fluidos extracelulares. Como os fluidos corporais eram conhecidos como humores, a imunidade mediada por anticorpos é conhecida como **imunidade humoral**.

Como visto na Figura 1.13, os anticorpos são moléculas em forma de Y cujos braços formam dois sítios idênticos de ligação antigênica. Esses são altamente variáveis de uma molécula para outra, fornecendo a diversidade necessária ao reconhecimento do antígeno específico. A haste do Y é muito menos variável. Existem apenas cinco formas principais desta região constante de um anticorpo, e estas são conhecidas como **classes** ou **isotipos** de anticorpos. A região constante determina as propriedades funcionais de um anticorpo – como ele irá participar dos mecanismos que eliminam os antígenos uma vez que ele é reconhecido – e cada classe realiza sua função particular participando de um grupo distinto de mecanismos efetores. As classes de anticorpos e suas funções estão descritas nos Capítulos 4 e 9.

A primeira e mais direta maneira pela qual os anticorpos podem proteger contra os patógenos ou seus produtos é ligando-se a eles e então bloqueando seus

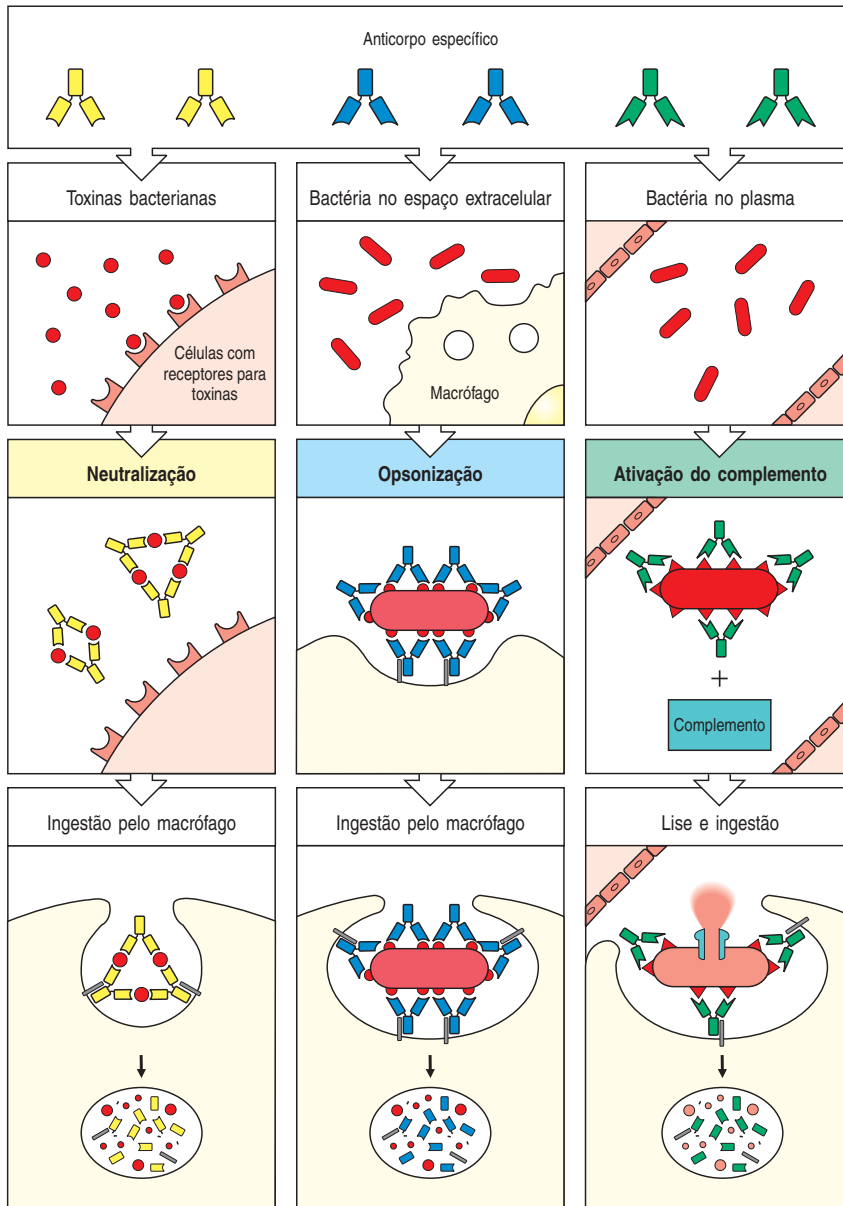


Figura 1.26 Os anticorpos podem participar de três formas na defesa do hospedeiro. A coluna à esquerda mostra os anticorpos ligando e neutralizando toxinas bacterianas, impedindo sua interação com as células do hospedeiro e a doença. As toxinas não-ligadas podem reagir com os receptores das células do hospedeiro, enquanto os complexos toxinas:anticorpos não. Os anticorpos também neutralizam partículas virais completas e células bacterianas ligando-se a elas e inativando-as. Os complexos antígeno:anticorpo são eventualmente eliminados e degradados pelos macrófagos. Os anticorpos que recobrem os antígenos os tornam reconhecíveis como estranhos pelos fagócitos (macrófagos e neutrófilos), que os ingerem e destroem, processo denominado de opsonização. Os quadros centrais mostram a opsonização e a fagocitose de uma célula bacteriana. Os quadros à direita mostram a ativação do sistema do complemento pelos anticorpos que recobrem a célula bacteriana. Os anticorpos ligados formam um receptor para a primeira proteína do sistema do complemento, o qual eventualmente forma um complexo proteico na superfície da célula bacteriana que, em alguns casos, pode matá-la diretamente. Em geral, o recobrimento pelo complemento favorece a ingestão e a destruição da bactéria pelos fagócitos. Assim, os anticorpos sinalizam os patógenos e seus produtos tóxicos para eliminação pelos fagócitos.

acessos às células que eles poderiam infectar ou destruir (Figura 1.26, quadro à esquerda). Este processo é conhecido como **neutralização** e é importante para a proteção contra vírus, que são então impedidos de entrar nas células e replicar, e contra toxinas bacterianas.

Entretanto, a ligação pelos anticorpos não é suficiente para impedir replicação de bactérias. Nesse caso, a função dos anticorpos é permitir que uma célula fagocítica, como um macrófago ou um neutrófilo, ingira e destrua a bactéria. Muitas bactérias escapam do sistema imune inato porque elas possuem uma membrana externa que não é reconhecida pelos receptores de reconhecimento de padrões dos fagócitos. Contudo, os antígenos da membrana podem ser reconhecidos pelos anticorpos, e os fagócitos têm receptores que se ligam à haste dos anticorpos, recobrando a bactéria, levando à fagocitose (ver Figura 1.26, quadro central). O revestimento dos patógenos e de partículas estranhas, dessa maneira, é conhecido como **opsonização**.

A terceira função dos anticorpos é a de **ativação do complemento**. O complemento discutido em detalhes no Capítulo 2, é inicialmente ativado na imunidade ina-

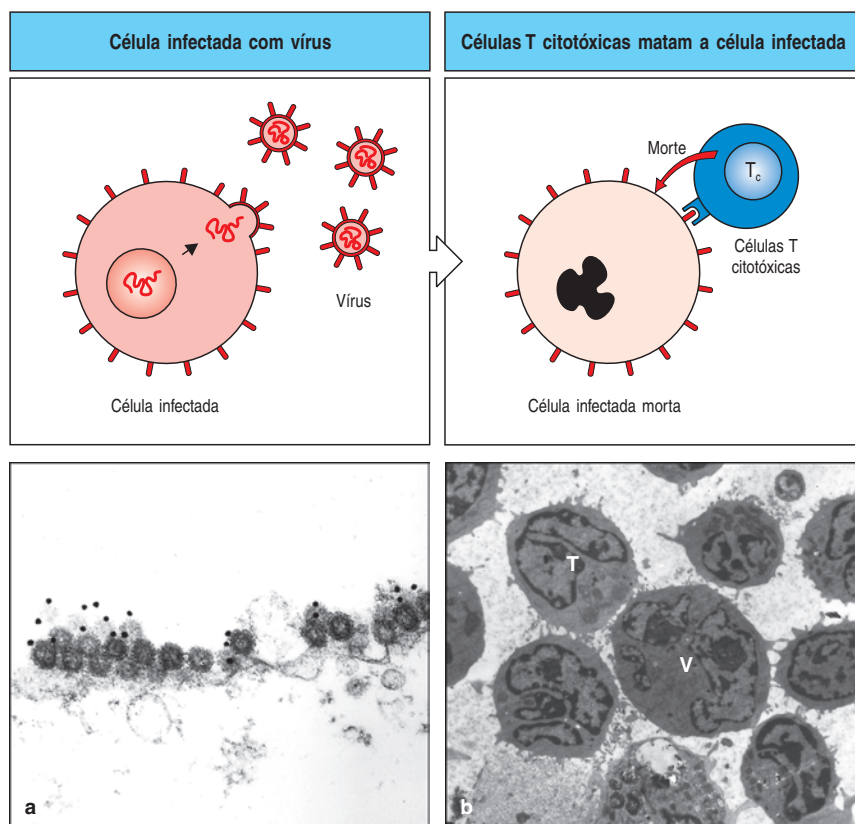
ta por superfícies microbianas, sem o auxílio de anticorpos. Contudo, as regiões constantes dos anticorpos ligadas às superfícies bacterianas formam receptores para a primeira proteína do sistema do complemento, de modo que quando os anticorpos são produzidos a ativação complementar é aumentada. Os componentes do complemento ligados à superfície bacteriana podem destruir diretamente certas bactérias, e isto é importante em algumas infecções bacterianas (ver Figura 1.26, quadro à direita). A principal função do complemento, contudo, como a dos anticorpos, é revestir a superfície do patógeno e permitir que os fagócitos engolfem e destruam a bactéria que, de outra maneira, eles não reconheceriam. O complemento também intensifica as ações bactericidas dos fagócitos e, na verdade, são assim denominados pois “complementam” as atividades dos anticorpos.

Anticorpos de diferentes classes são encontrados em diferentes compartimentos do corpo e diferem nos mecanismos efetores que eles recrutam, mas todos os patógenos e as moléculas livres ligadas pelo anticorpo são eventualmente entregues aos fagócitos para ingestão, degradação e remoção do organismo (ver Figura 1.26, quadros inferiores). O sistema do complemento e os fagócitos que os anticorpos recrutam não são antígeno-específicos, eles requerem que as moléculas de anticorpos marquem as partículas como estranhas. A produção de anticorpos é a única função efetora das células B. As células T, ao contrário, possuem uma variedade de ações efetoras.

1-19 As células T são necessárias para controlar os patógenos intracelulares e para ativar as repostas das células B contra a maioria dos antígenos

Os patógenos são acessíveis aos anticorpos apenas no sangue e nos espaços extracelulares. Contudo, algumas bactérias e parasitas e todos os vírus replicam dentro das células, onde eles não podem ser detectados pelos anticorpos. A destruição

Figura 1.27 Mecanismo de defesa do hospedeiro contra infecção intracelular por vírus. As células infectadas por vírus são reconhecidas por células T especializadas denominadas células T citotóxicas, as quais matam diretamente as células infectadas. O mecanismo de lise envolve a ativação de enzimas conhecidas como caspases, as quais contêm cisteínas nos seus sítios ativos e clivam após um ácido aspártico. Estas, por sua vez, ativam nucleases citosólicas na célula infectada, que clivam o DNA viral e o da célula hospedeira. O quadro a é uma fotomicrografia eletrônica de transmissão mostrando a membrana plasmática de uma célula CHO em cultura (linhagem celular de ovário de hamster chinês) infectada pelo vírus da influenza. Muitas partículas virais podem ser visualizadas brotando da superfície celular. Alguns desses vírus foram marcados com anticorpo monoclonal específico para a proteína viral, ligado a partículas de ouro, as quais aparecem como pontos pretos na fotomicrografia. O quadro b é uma fotomicrografia eletrônica de transmissão de uma célula infectada por vírus (V) circundada por linfócitos T citotóxicos (T). Observe a proximidade das membranas da célula infectada por vírus e da célula T (T) e o agrupamento de organelas citoplasmáticas entre o núcleo e o ponto de contato com a célula infectada. (Quadro a cortesia de M. Bui e A. Helenius; quadro b cortesia de N. Rooney.)



desses invasores é função dos linfócitos T, responsáveis pela **resposta imune mediada por células** da imunidade adaptativa.

A ação das células T citotóxicas é a mais direta. Estas células T efetoras atuam contra as células infectadas por vírus. Antígenos derivados de vírus que se multiplicam dentro das células infectadas são apresentados na superfície celular, onde são reconhecidos pelos receptores de antígeno das células T citotóxicas. Estas células T podem então controlar a infecção, matando as células infectadas antes que a replicação viral seja finalizada e novos vírus sejam liberados (Figura 1.27).

Ao final do seu desenvolvimento no timo, os linfócitos T são compostos por duas classes principais, uma que possui a proteína de superfície celular chamada de **CD8** em sua superfície e outra que possui a proteína chamada **CD4**. Estas não são apenas marcadores aleatórios, mas são importantes para a função das células T, pois ajudam a determinar as interações das células T com outras células. As células T citotóxicas possuem o CD8, enquanto a classe de células T CD4 está envolvida na ativação, ao invés da morte, das células por elas reconhecidas.

As células CD8 são destinadas a se tornarem células T citotóxicas no momento que elas deixam o timo como linfócitos virgens. As células T CD4 virgens, ao contrário, podem se diferenciar em diferentes tipos de células T efetoras após a sua ativação inicial pelo antígeno. Os dois principais tipos de célula T CD4 efetoras são chamados de células **T_H1** e **T_H2**, embora outras tenham sido descritas, como veremos no Capítulo 8. Estes dois tipos estão envolvidos no combate a infecções bacterianas, mas de maneiras muito diferentes. As células T_H1 têm função dupla. A primeira é controlar determinadas infecções bacterianas intracelulares. Algumas bactérias crescem nos macrófagos apenas nas vesículas intracelulares ligadas à membrana. Exemplos importantes são *Mycobacterium tuberculosis* e o *M. leprae*, os patógenos que causam a tuberculose e a lepra, respectivamente. As bactérias fagocitadas pelos macrófagos são, geralmente, destruídas nos lisossomas, que contêm uma variedade de enzimas e substâncias antimicrobianas. As micobactérias e outras bactérias sobrevivem intracelularmente, pois elas impedem a fusão das vesículas onde se encontram com os lisossomas (Figura 1.28). Estas infecções podem ser controladas por células T_H1 que reconhecem os antígenos bacterianos apresenta-

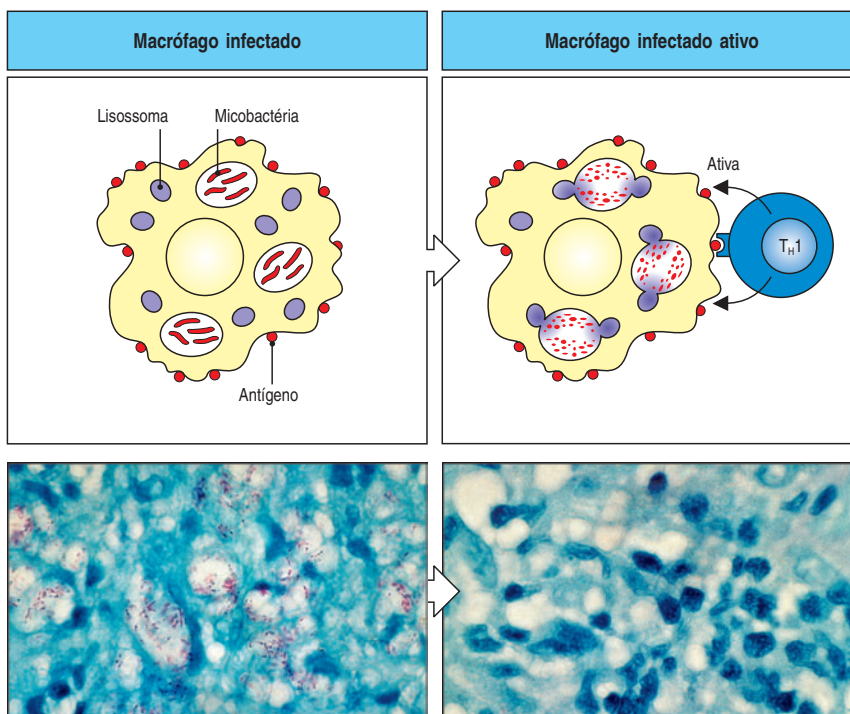


Figura 1.28 Mecanismos de defesa do hospedeiro contra infecções intracelulares por micobactérias. As micobactérias são engolfadas pelos macrófagos, mas resistem à destruição, impedindo a fusão com os lisossomas das vesículas intracelulares onde residem, protegendo-se da destruição. Entretanto, quando os fagócitos são reconhecidos e ativados por células T_H1, ocorre a fusão das vesículas fagocíticas com os lisossomas contendo agentes bactericidas. Nos macrófagos em repouso, as micobactérias persistem e replicam-se nessas vesículas. A ativação dos macrófagos é controlada pelas células T_H1, tanto para evitar o dano aos tecidos quanto para poupar energia. As micrografias ópticas (linha inferior) mostram uma célula em repouso (esquerda) e macrófagos ativados (direita) infectados com micobactérias. Essas células foram coradas pelo método do álcool-ácido resistente para identificar as micobactérias, que aparecem como bastonetes vermelhos proeminentes nos macrófagos em repouso, mas foram eliminadas nos macrófagos ativados. (Fotografia cortesia de G. Kaplan.)

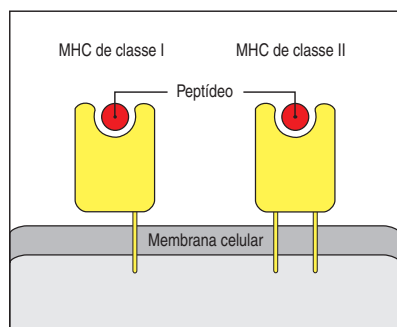


Figura 1.29 As moléculas MHC da superfície celular exibem fragmentos peptídicos dos antígenos. As moléculas MHC são proteínas de membrana cujos domínios extracelulares externos formam fendas na qual o fragmento de peptídeo se liga. Estes fragmentos são derivados de proteínas degradadas dentro da célula, incluindo os antígenos de proteínas próprias e estranhas. Os peptídeos são ligados pela molécula do MHC recém-sintetizada antes de alcançar a superfície celular. Existem dois tipos de moléculas do MHC: MHC de classe I e MHC de classe II, com estruturas e funções distintas, mas relacionadas. Embora não apresentado, as moléculas do MHC de classe I e de classe II são trímeros constituídos por duas cadeias proteicas e pelos peptídeos próprio e não-próprio.

dos na superfície dos macrófagos. As células T_H1 ativam os macrófagos infectados, induzindo a fusão de seus lisossomos às vesículas que contêm as bactérias e estimulando os mecanismos antibacterianos dos macrófagos (Figura 1.28). A segunda função das células T_H1 é auxiliar para estimular a produção de anticorpos por meio da produção de sinais coestimuladores e pela interação com os linfócitos B. Como veremos no Capítulo 9, quando discutiremos a resposta imune humoral em detalhes, apenas alguns antígenos com propriedades especiais podem ativar os linfócitos B virgens, um sinal coestimulador concomitante das células T é geralmente necessário (ver Figura 1.21).

Enquanto as células T_H1 têm uma dupla função, as células T_H2 auxiliares estão inteiramente dedicadas à ativação das células B virgens para a produção de anticorpos. O termo “célula T auxiliar” é muitas vezes usado por pesquisadores para descrever todas as células CD4. Entretanto, foi definido originalmente para descrever as células T que “auxiliam” as células B a produzir anticorpos, antes do reconhecimento da existência de duas subpopulações de células CD4. Quando o papel de ativação dos macrófagos das células T CD4 foi descoberto, a designação de “*helper*” (para o português, “auxiliar”) também era usada para essa função (por isso o H em T_H1). Consideramos esse uso generalizado muito confuso, e, ao longo deste livro, somente usaremos o termo “célula T auxiliar” relacionado à ativação das células B para a produção de anticorpos por células T_H1 ou T_H2 .

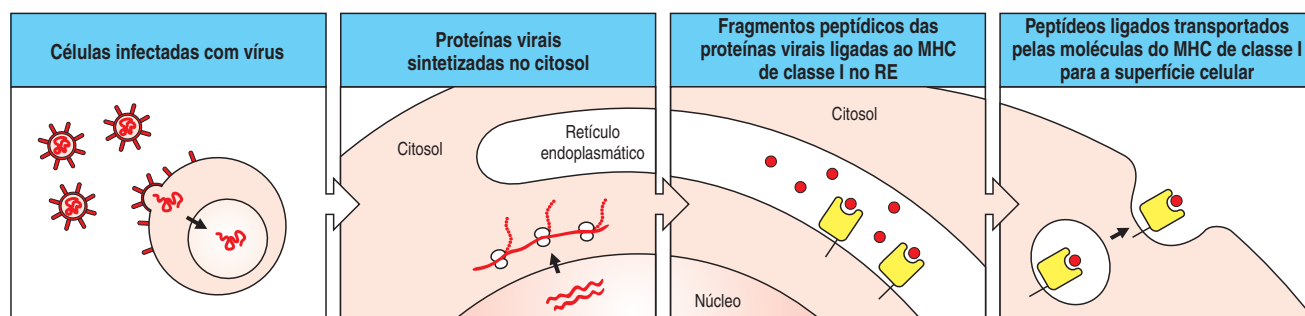
Os linfócitos T virgens reconhecem seus antígenos correspondentes em células apresentadoras de antígeno especializadas, que também podem ativá-las. Igualmente, as células T efetoras reconhecem os antígenos peptídicos ligados às moléculas do MHC, mas, neste caso, a célula T já está ativada e, portanto, não requer sinais coestimuladores.

1-20 As células T CD4 e CD8 reconhecem os peptídeos ligados a duas classes diferentes de moléculas do MHC

Os diferentes tipos de células T efetoras devem ser direcionados a atuar contra as células-alvo adequadas. O reconhecimento antigênico é obviamente crucial, mas o reconhecimento do alvo correto é também assegurado por interações adicionais entre as moléculas CD4 e CD8 nas células T e pelas moléculas do MHC na célula-alvo.

Como vimos na Seção 1-13, as células T detectam os peptídeos derivados de antígenos estranhos após os antígenos serem degradados dentro das células, seus fragmentos peptídicos serem capturados por moléculas do MHC e este complexo ser apresentado na superfície celular (ver Figura 1.16). Existem dois tipos principais de moléculas do MHC, chamadas de **MHC de classe I** e **MHC de classe II**. Elas possuem diferenças estruturais, mas ambas possuem sulcos na superfície extracelular da molécula, em que um único peptídeo é aprisionado durante a síntese e a montagem da molécula do MHC no interior da célula. A molécula do MHC que possui esta carga peptídica é transportada para a superfície celular, onde apresenta seu peptídeo para as células T (Figura 1.29).

Figura 1.30 As moléculas do MHC de classe I apresentam antígenos derivados de proteínas do citosol. Nas células infectadas por vírus, as proteínas virais são sintetizadas no citosol. Os fragmentos peptídicos das proteínas virais são transportados para o retículo endoplasmático (RE) rugoso, onde são ligados pelas moléculas do MHC de classe I, as quais então levam os peptídeos para a superfície celular.



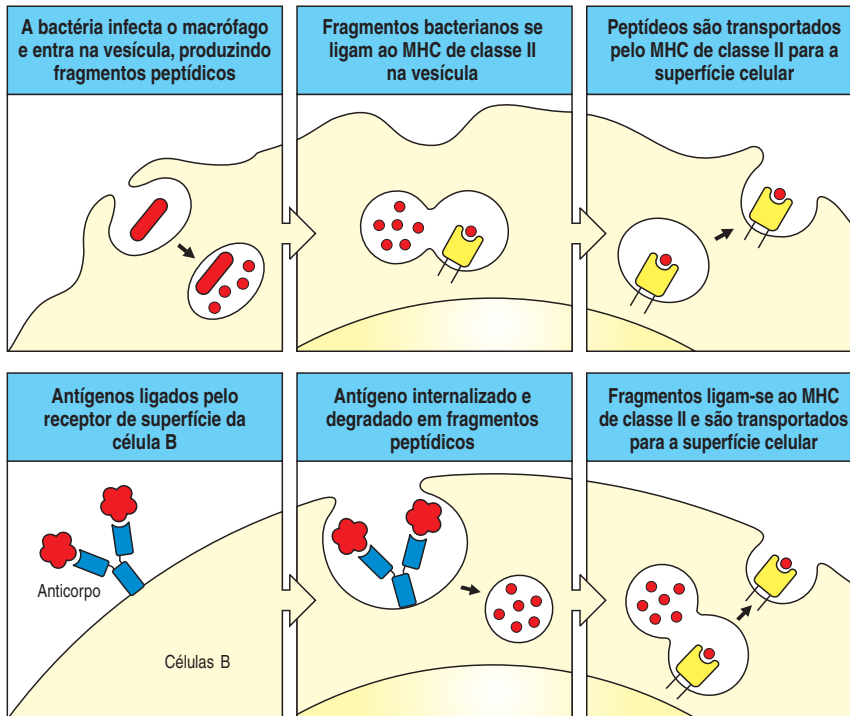


Figura 1.31 As moléculas MHC de classe II apresentam os antígenos originários das vesículas intracelulares. Algumas bactérias infectam as células e crescem nas vesículas intracelulares. Os peptídeos derivados de tais bactérias são ligados às moléculas MHC de classe II e transportados para a superfície celular (quadros superiores). As moléculas MHC de classe II também ligam e transportam peptídeos derivados de antígenos que foram ligados e internalizados pelas células B por um processo de endocitose mediada por um complexo antígeno:receptor para dentro das vesículas intracelulares (quadros inferiores).

As diferenças mais importantes entre as duas classes de moléculas do MHC não estão em suas estruturas, mas sim na fonte de peptídeos que elas ligam e carregam para a superfície celular. As **moléculas do MHC de classe I** coletam os peptídeos derivados das proteínas sintetizadas no citosol e são então capazes de apresentar os fragmentos de proteínas virais na superfície celular (Figura 1.30). As **moléculas do MHC de classe II** ligam peptídeos derivados das proteínas nas vesículas intracelulares e, portanto, exibem peptídeos derivados de patógenos residentes nas vesículas dos macrófagos ou que foram internalizados por células fagocíticas e células B (Figura 1.31). No Capítulo 5, veremos exatamente como os peptídeos dessas diferentes fontes tornam-se disponíveis para estes dois tipos de moléculas do MHC.

Quando atingem a superfície celular com sua carga de peptídeos, as duas classes de moléculas do MHC são reconhecidas por diferentes classes funcionais de células T. Isso ocorre porque as moléculas CD8 se ligam, preferencialmente, às moléculas do MHC de classe I, enquanto o CD4 se liga preferencialmente às moléculas do MHC de classe II. Dessa forma, as moléculas do MHC de classe I ligadas aos peptídeos virais são reconhecidas por células T citotóxicas portadoras de CD8, que então matam as células infectadas (Figura 1.32). As moléculas do MHC de classe II ligadas a peptídeos derivados de patógenos das vesículas são reconhecidas por células T portadoras de CD4 (Figura 1.33). As CD4 e CD8 são, portanto, conheci-

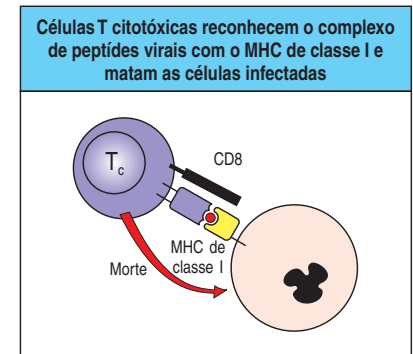


Figura 1.32 Células T CD8 citotóxicas reconhecem os antígenos apresentados pelas moléculas MHC de classe I e matam a célula infectada. O complexo peptídeo:MHC de classe I nas células infectadas por vírus são detectados por células T citotóxicas antígeno-específicas. As células T citotóxicas são pré-programadas para matar as células que reconhecem.

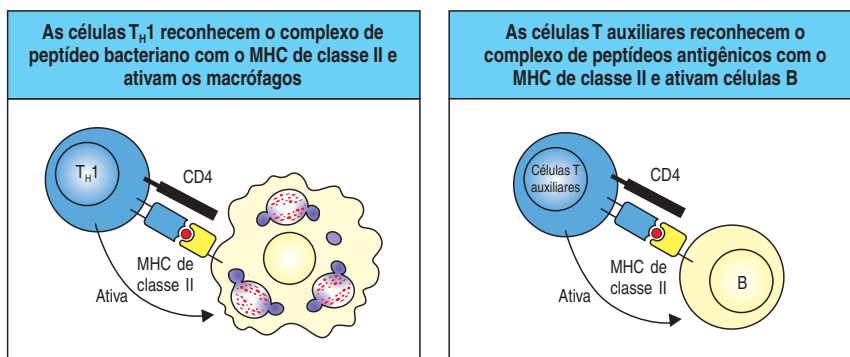


Figura 1.33 As células T CD4 reconhecem antígenos apresentados por moléculas MHC de classe II. As células T_H1 ativam os macrófagos quando reconhecem seus antígenos específicos nos macrófagos infectados. A ativação dos macrófagos leva à destruição das bactérias intracelulares (quadro à esquerda). Quando uma célula T auxiliar, T_H1 ou T_H2, reconhece o antígeno nas células B, ativam essas células para proliferarem e se diferenciarem em células plasmáticas produtoras de anticorpos (quadro à direita).

das como **correceptores**, pois estão intrinsecamente envolvidos na sinalização de que o receptor se ligou ao antígeno correto para as células T. As interações úteis são posteriormente asseguradas pelo fato de todas as células expressarem as moléculas do MHC de classe I e, dessa forma, qualquer célula infectada com vírus pode ser reconhecida e morta por uma célula T citotóxica CD8, enquanto as únicas células que normalmente expressam moléculas do MHC de classe II são as células dendríticas, os macrófagos e as células B – as células que devem ativar, ou serem ativadas, por células T CD4.

Pelo fato de os receptores de células T serem específicos para uma combinação de peptídeos e molécula do MHC, qualquer receptor de célula T irá reconhecer uma molécula do MHC de classe I ou uma molécula do MHC de classe II. Para serem úteis, os linfócitos T portadores de receptores de antígenos que reconhecem moléculas do MHC de classe I devem também expressar os correceptores CD8, enquanto os linfócitos T portadores de receptores específicos para moléculas do MHC de classe II devem expressar o correceptor CD4. A combinação de um receptor de célula T com um correceptor adequado ocorre durante o desenvolvimento dos linfócitos, e as células T virgens emergem dos órgãos linfoides centrais, portando uma combinação correta de receptores e correceptores. A maturação das células T em células T CD4 ou CD8 reflete um teste para a especificidade de receptores de células T específicos, que ocorre durante o desenvolvimento. Como esse processo seletivo trabalha exatamente e como a utilização do repertório de células T é maximizada são questões centrais da imunologia, e tópico principal do Capítulo 7.

Ao reconhecer seus alvos, os vários tipos de células T efetoras são estimulados a liberar diferentes grupos de moléculas efetoras. Estas podem afetar diretamente suas células-alvo ou auxiliar no recrutamento de outras células efetoras de maneiras como as discutidas no Capítulo 8. Essas moléculas efetoras incluem muitas citocinas, que tem um papel crucial na expansão clonal dos linfócitos, bem como na resposta imune inata e nas ações efetoras da maioria das células do sistema imune. Dessa forma, entender as ações das citocinas é crucial para o entendimento dos vários comportamentos do sistema imune. As ações de todas as citocinas conhecidas estão resumidas no Apêndice III, algumas são introduzidas no Capítulo 2 e as citocinas derivadas de células T são discutidas no Capítulo 8.

1-21 Defeitos no sistema imune resultam no aumento da suscetibilidade à infecção

Temos a tendência de considerar como certa a capacidade de nosso sistema imune de proteger nosso corpo contra infecções e prevenir sua recorrência. Em algumas pessoas, contudo, parte desse sistema imune falha. Na mais severa destas, as **doenças de imunodeficiências**, a imunidade adaptativa está completamente ausente e a morte ocorre na infância por uma infecção devastadora, a menos que medidas heroicas sejam tomadas. Outra falha, menos catastrófica, leva a infecções recorrentes por determinados tipos de patógenos, dependendo da deficiência em particular. Muito tem sido aprendido sobre as funções dos diferentes componentes do sistema imune humano através do estudo dessas imunodeficiências, muitas delas causadas por defeitos genéticos hereditários.

Há mais de 25 anos, uma devastadora forma de imunodeficiência apareceu, a **síndrome da imunodeficiência adquirida** ou **AIDS**, causada por um agente infeccioso, o vírus da imunodeficiência humana, HIV-1 e HIV-2. Esta doença destrói as células T, as células dendríticas e os macrófagos portadores de CD4, levando a infecções causadas por bactérias intracelulares e outros patógenos normalmente controlados por tais células. Estas infecções são a principal causa de morte decorrente desta doença de imunodeficiência de prevalência cada vez maior, amplamente discutida Capítulo 12, juntamente com outras imunodeficiências hereditárias.

1-22 Entender a resposta imune adaptativa é importante para o controle das alergias, das doenças autoimunes e da rejeição de órgãos transplantados

A principal função do nosso sistema imune é proteger o hospedeiro humano de agentes infecciosos. Contudo, muitas doenças importantes, do ponto de vista médico, estão associadas a uma resposta imune normal direcionada contra um antígeno inadequado, geralmente na ausência de doenças infecciosas. As respostas imunes direcionadas a antígenos não-infecciosos ocorrem nas **alergias**, em que o antígeno é uma substância estranha inofensiva, em **doenças autoimunes**, em que a resposta é contra um autoantígeno e na **rejeição de transplantes**, em que o antígeno é originado de uma célula estranha transplantada. Os principais antígenos que provocam a rejeição de transplante são, de fato, as moléculas do MHC, já que cada uma delas está presente em muitas versões diferentes na população humana, isto é, elas são altamente **polimórficas**, e a maioria das pessoas não-relacionadas difere com relação ao conjunto de moléculas do MHC que expressam. O MHC foi originalmente reconhecido em camundongos como um locus gênico, o **locus H2**, que controla a aceitação ou rejeição de tecidos transplantados, enquanto as moléculas do MHC humanas foram primeiramente descobertas após a tentativa de usar enxertos de pele de doadores para reparar os pilotos gravemente queimados e as vítimas de bombas durante a Segunda Guerra Mundial. Os pacientes rejeitavam os enxertos, os quais eram reconhecidos pelo sistema imune como corpos “estranhos”. O que chamamos de uma resposta imune bem-sucedida ou falha, e se a resposta é considerada prejudicial ou benéfica ao hospedeiro, não depende da sua resposta, mas sim da natureza do antígeno e das circunstâncias na qual esta resposta ocorre.

Doenças alérgicas, incluindo a asma, são uma crescente causa comum da deficiência nos países desenvolvidos. A autoimunidade agora também é reconhecida como a causa de muitas doenças importantes. Uma resposta autoimune direcionada contra as células β pancreáticas é a principal causa de diabetes em jovens. Nas doenças alérgicas e autoimunes, os poderosos mecanismos de proteção da resposta imune adaptativa causam sérios danos ao paciente.

As respostas imunes contra antígenos inofensivos, aos tecidos do organismo, ou contra órgãos transplantados são, como todas as outras respostas imunes, altamente específicas. No momento, a maneira usual para tratar estas respostas ocorre por meio de fármacos imunossupressores, que inibem todas as respostas imunes, desejáveis ou não. Se fosse possível suprimir apenas os clones de linfócitos responsáveis pela resposta não-desejada, a doença poderia ser curada ou o órgão transplantado poderia estar protegido sem impedir a resposta imune protetora. Ainda há esperança de que este sonho de imuno-regulação antígeno-

Antígeno	Efeito da resposta ao antígeno	
	Resposta normal	Resposta deficiente
Agente infeccioso	Imunidade protetora	Infecção recorrente
Substância inócua	Alergia	Ausência de resposta
Órgão transplantado	Rejeição	Aceitação
Órgão próprio	Autoimunidade	Autotolerância
Tumor	Imunidade tumoral	Câncer

Figura 1.34 As respostas imunes podem ser benéficas ou prejudiciais dependendo da natureza do antígeno. As respostas benéficas são mostradas em branco, e as prejudiciais, em quadros vermelhos. Quando a resposta é benéfica, sua ausência torna-se prejudicial.

específica de controlar as respostas imunes não-desejadas ainda se torne uma realidade, pois a supressão antígeno-específica das respostas imunes pode ser induzida experimentalmente, embora a base molecular desta supressão ainda não esteja totalmente esclarecida. Discutiremos a presente situação a respeito do entendimento das alergias, das doenças autoimunes, da rejeição de órgãos e de fármacos imunossupressores nos Capítulos 13 e 15 e, no Capítulo 14 veremos como os mecanismos de regulação imune estão começando a surgir a partir de uma melhor compreensão das subpopulações funcionais de linfócitos e das citocinas que os controlam.

1-23 A vacinação é o meio mais eficaz de controlar as doenças infecciosas

Embora a supressão específica das respostas imunes deva aguardar por avanços na pesquisa básica a respeito da regulação imune e de sua aplicação, a estimulação deliberada de uma resposta imune por imunização ou vacinação tem alcançado muito sucesso nos últimos dois séculos, desde que Jenner realizou o experimento pioneiro.

Programas de imunização em massa têm conduzido a erradicação virtual de várias doenças que costumavam estar associadas a morbidades (enfermidade) e mortalidades significantes (Figura 1.35). A imunização é considerada tão segura e importante que a maioria dos estados americanos exige que as crianças sejam

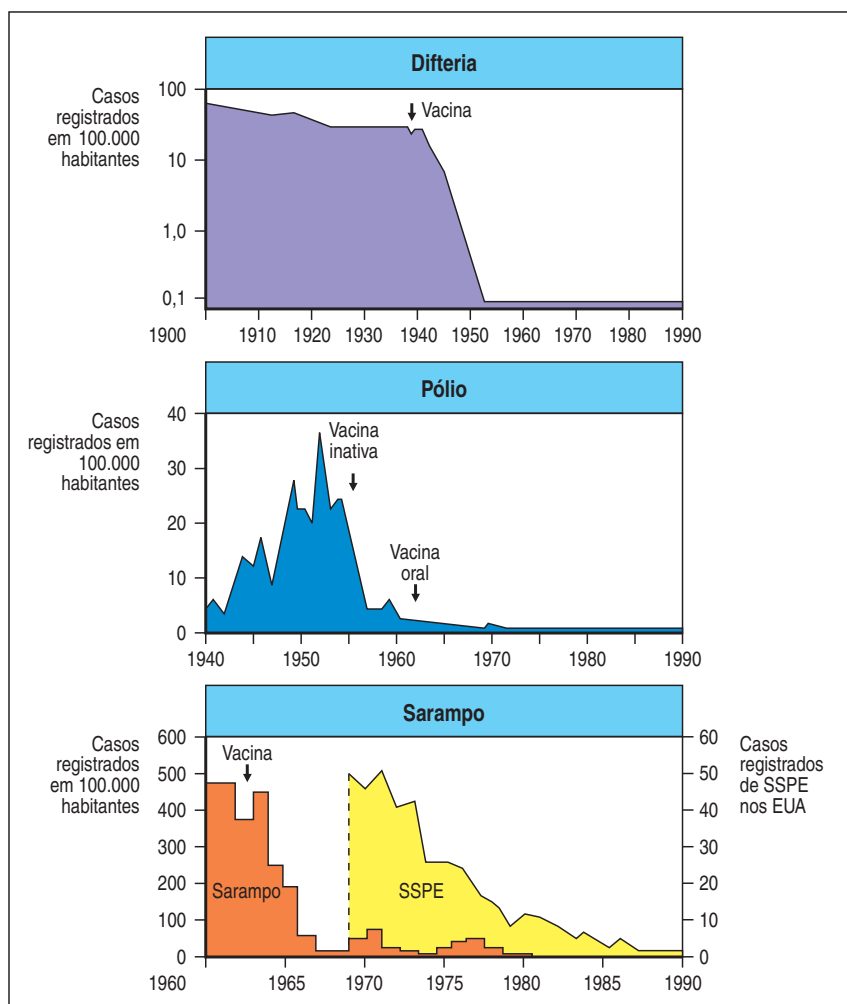


Figura 1.35 Campanha bem-sucedida de vacinação. Difteria, poliomielite e sarampo e suas consequências foram praticamente eliminadas dos Estados Unidos, como mostram estes três gráficos. Panencefalite esclerosante subaguda (SSPE) é uma doença cerebral, consequência tardia da infecção pelo vírus do sarampo em alguns pacientes. Quando o sarampo foi eliminado, a SSPE desapareceu 15-20 anos mais tarde. Entretanto, como essas doenças não foram erradicadas mundialmente, a imunização deve ser mantida em uma alta porcentagem da população para evitar seu reaparecimento.

imunizadas contra até sete doenças comuns na infância. Tão impressionante quanto essas realizações ainda há muitas doenças para as quais ainda não temos uma vacina efetiva. Mesmo onde as vacinas para doenças como sarampo e pólio podem ser usadas efetivamente em países desenvolvidos, problemas técnicos e econômicos podem impedir seu amplo uso em países em desenvolvimento, onde a mortalidade decorrente dessas doenças ainda é alta. As ferramentas da imunologia moderna e da biologia molecular estão sendo aplicadas para desenvolver novas vacinas e melhorar as já existentes, e estes avanços serão discutidos no Capítulo 15. A perspectiva de controlar essas doenças importantes é tremendamente excitante. A garantia de boa saúde é um passo crítico no controle populacional e desenvolvimento econômico. Por um custo de centavos por pessoa, grandes dificuldades e sofrimento podem ser aliviados.

Muitos patógenos importantes têm resistido aos esforços do desenvolvimento de vacinas contra eles, frequentemente porque podem escapar ou destruir os mecanismos protetores da resposta imune adaptativa. Veremos como algumas estratégias evasivas são usadas por patógenos bem-sucedidos no Capítulo 12. A solução de muitas das principais doenças mundiais, incluindo malária e diarreia (as doenças que mais matam na infância), bem como as mais recentes como a ameaça da AIDS, depende de uma melhor compreensão a respeito dos patógenos que causam essas doenças e de sua interação com as células do sistema imune.

Resumo

Os linfócitos possuem dois sistemas distintos de reconhecimento especializados para a detecção de patógenos intra e extracelulares. As células B possuem moléculas de imunoglobulina na superfície celular como receptores para antígenos, e, quando ativadas, secretam a imunoglobulina como anticorpos solúveis que fornecem a defesa contra patógenos dos espaços extracelulares do organismo. As células T têm receptores que reconhecem fragmentos peptídicos de patógenos intracelulares transportados para a superfície celular por glicoproteínas de MHC. Duas classes de moléculas do MHC transportam os peptídeos dos diferentes compartimentos intracelulares para a superfície celular para apresentá-los a tipos distintos de células T efectoras: as células T citotóxicas CD8 que matam células alvo infectadas e as células T CD4 que ativam, principalmente, macrófagos e células B. Dessa forma, as células T são crucialmente importantes tanto para a resposta humoral quanto para a resposta mediada por células da imunidade adaptativa. A resposta imune adaptativa parece ter adquirido o reconhecimento do antígeno-específico pela alta diversidade de receptores do sistema de defesa inato, que tem um papel central nas ações efectoras dos linfócitos B e T. O papel vital da imunidade adaptativa na luta contra a infecção é ilustrado pelas doenças de imunodeficiências e pelos problemas causados pelos patógenos que escapam ou subvertem uma resposta imune adaptativa. A supressão antígeno-específica da resposta imune adaptativa é o objetivo do tratamento para importantes doenças humanas que envolvem ativação inadequada dos linfócitos, enquanto a estimulação específica de uma resposta imune adaptativa é a base para o sucesso da vacinação.

Resumo do Capítulo 1

O sistema imune defende o hospedeiro contra a infecção. A imunidade inata atua como primeira linha de defesa, mas não possui a habilidade de reconhecer determinados patógenos e de fornecer a imunidade protetora específica que impede uma reinfecção. A imunidade adaptativa é baseada na seleção clonal de um repertório de linfócitos portadores de uma alta diversidade de receptores antígeno-específicos que permitem que o sistema imune reconheça qualquer antígeno estranho. Na resposta imune adaptativa, os linfócitos antígeno-específicos proliferam e diferenciam-se em clones de linfócitos efetores que eliminam o patógeno. As defe-

sas do hospedeiro requerem diferentes sistemas de reconhecimento e uma grande variedade de mecanismos efetores para procurar e destruir a vasta variedade de patógenos em seus diferentes habitats dentro do organismo e em suas superfícies interna e externa. A resposta imune adaptativa pode não só eliminar um patógeno, mas também, durante esse processo, produzir um número ainda maior de linfócitos de memória diferenciados através da seleção clonal, e isto permite uma resposta mais rápida e eficaz na reinfecção. A regulação das respostas imunes, seja para sua supressão quando não desejada ou para sua estimulação na prevenção de doenças infecciosas, é o principal objetivo clínico da pesquisa em imunologia.

Referências gerais

Conhecimento histórico

- Burnet, F.M.: *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. London, Cambridge University Press, 1959.
- Gowans, J.L.: **The lymphocyte—a disgraceful gap in medical knowledge.** *Immunol. Today* 1996, 17:288–291.
- Landsteiner, K.: *The Specificity of Serological Reactions*, 3rd ed. Boston, Harvard University Press, 1964.
- Metchnikoff, E.: *Immunity in the Infectious Diseases*, 1st ed. New York, Macmillan Press, 1905.
- Silverstein, A.M.: *History of Immunology*, 1st ed. London, Academic Press, 1989.

Conhecimento biológico

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P.: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. New York, Garland Publishing, 2007.
- Berg, J.M., Stryer, L. and Tymoczko, J.L.: *Biochemistry*, 5th ed. New York, W.H. Freeman, 2002.
- Kaufmann, S.E., Sher, A. and Ahmed, R. (Eds): *Immunology of Infectious Diseases*. Washington, DC: ASM Press, 2001.
- Mims, C., Nash, A. and Stephen, J.: *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*, 5th ed. London, Academic Press, 2001.
- Geha, R.S. and Rosen, F.S.: *Case Studies in Immunology: A Clinical Companion*, 5th ed. New York, Garland Publishing, 2007.
- Ryan, K.J. (ed): *Medical Microbiology*, 3rd ed. East Norwalk, CT, Appleton-Lange, 1994.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., Bretscher, A., Ploegh, H., Matsudaira, P.: *Molecular Cell Biology*, 6th ed. New York, W.H. Freeman, 2008.

Principais periódicos dedicados única ou principalmente à imunologia

Autoimmunity
Clinical and Experimental Immunology
Comparative and Developmental Immunology
European Journal of Immunology
Immunity
Immunogenetics
Immunology
Infection and Immunity
International Immunology
International Journal of Immunogenetics
Journal of Autoimmunity
Journal of Experimental Medicine
Journal of Immunology
Nature Immunology
Regional Immunology
Thymus

Principais periódicos artigos frequentes em imunologia

Cell
Current Biology
EMBO Journal
Journal of Biological Chemistry
Journal of Cell Biology
Journal of Clinical Investigation
Molecular Cell Biology
Nature
Nature Cell Biology
Nature Medicine
Proceedings of the National Academy of Sciences, USA
Science

Periódicos com artigos de revisão em imunologia

Advances in Immunology
Annual Reviews in Immunology
Contemporary Topics in Microbiology and Immunology
Current Opinion in Immunology
Immunogenetics Reviews
Immunological Reviews
Immunology Today
Nature Reviews Immunology
Research in Immunology
Seminars in Immunology
The Immunologist

Livros texto, compêndios avançados em imunologia, etc.

- Lachmann, P.J., Peters, D.K., Rosen, F.S., and Walport, M.J. (eds): *Clinical Aspects of Immunology*, 5th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993.
- Mak, T.W. and Simard, J.J.L.: *Handbook of Immune Response Genes*. New York, Plenum Press, 1998.
- Paul, W.E. (ed): *Fundamental Immunology*, 5th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Roitt, I.M. and Delves, P.J. (eds): *Encyclopedia of Immunology*, 2nd ed (4 vols). London/San Diego, Academic Press, 1998.

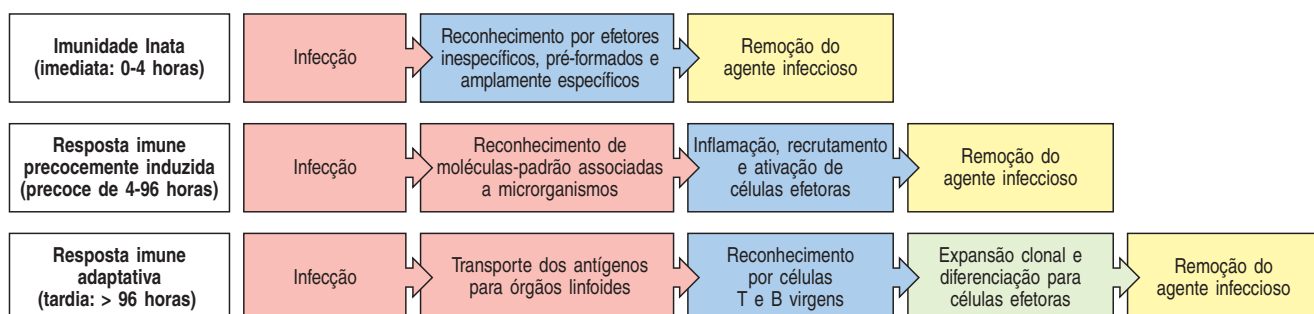
Imunidade Inata

2

Ao longo deste livro, examinaremos os mecanismos individuais pelos quais a resposta imune adaptativa protege o hospedeiro de microrganismos que poderiam causar uma doença. Neste capítulo, contudo, examinaremos o papel da imunidade inata, isto é, a defesa não-adaptativa que forma a primeira barreira para infecções. Os microrganismos encontrados diariamente na vida de um indivíduo normal causam doença perceptível apenas ocasionalmente. Em sua maioria, os microrganismos são detectados e destruídos em questão de minutos ou horas por mecanismos de defesa que não se baseiam na expansão clonal de linfócitos antígeno-específicos (ver Seção 1-9) e, dessa forma, não requerem um período prolongado de indução: esses são os mecanismos da **imunidade inata**.

O curso e as diferentes fases do encontro com um novo patógeno estão resumidos na Figura 2.1. Alguns mecanismos da imunidade inata começam a agir imediatamente no encontro com agentes infecciosos; outros são ativados e amplificados na presença de infecções e em seguida voltam aos níveis basais com o término da infecção. Os mecanismos da imunidade inata não geram memória imunológica protetora de longo prazo. Somente se o organismo infeccioso romper essa linha de defesa é que a resposta imune adaptativa será ativada. Na resposta adaptativa, ocorre a ativação de células efetoras antígeno-específicas, que têm como alvo os patógenos específicos, e células de memória, que proporcionam uma imunidade persistente contra reinfecções pelo mesmo microrganismo. O poder da resposta imune adaptativa é devido a sua especificidade ao antígeno, a qual será estudada nos próximos capítulos. Entretanto, ela depende, também, de muitos mecanismos utilizados no sistema imune inato para eliminar os patógenos, que descreveremos neste capítulo.

Figura 2.1 A resposta a uma infecção inicial ocorre em três fases. As fases são: inata, resposta imune induzida precocemente e resposta imune adaptativa. As primeiras duas fases confiam no reconhecimento do patógeno e baseiam-se no reconhecimento do patógeno por receptores codificados na linhagem germinal do sistema imune inato, ao passo que a imunidade adaptativa usa receptores variáveis para receptores antígeno-específicos que são produzidos como resultado do rearranjo de segmentos gênicos. A imunidade adaptativa ocorre posteriormente, porque os raros linfócitos T e B específicos para o patógeno invasor devem primeiro sofrer expansão clonal antes de se diferenciarem em células efetoras capazes de eliminar a infecção. Os mecanismos efetores que eliminam os agentes infecciosos são similares ou idênticos em todas as fases.



Enquanto o sistema imune adaptativo utiliza um grande repertório de receptores codificados por segmentos gênicos rearranjados, que reconhecem uma grande variedade de antígenos (ver Seção 1-12), a imunidade inata depende de receptores codificados na linhagem germinativa para reconhecer características comuns a muitos patógenos. De fato, os mecanismos da imunidade inata distinguem efetivamente a célula do hospedeiro de patógenos, e essa habilidade de distinguir o próprio do não-próprio e o reconhecimento de uma vasta classe de patógenos contribuem para a indução de uma resposta adaptativa adequada.

Na primeira parte do capítulo, consideraremos as defesas fixas do corpo: os epitélios, que revestem as superfícies internas e externas do corpo, e os fagócitos, que se localizam abaixo da superfície epitelial, que podem englobar e digerir os microrganismos invasores. Além da morte direta dos microrganismos, esses fagócitos induzem a próxima fase da resposta imune inata, induzindo uma resposta inflamatória que recruta novas células fagocíticas e moléculas efetoras que circulam para o local da infecção. Na segunda parte do capítulo, veremos o antigo sistema de receptores de reconhecimento de padrões usado por células fagocíticas do sistema imune inato para identificar patógenos e distingui-los dos antígenos próprios. Além da imediata destruição dos patógenos, veremos como a estimulação de alguns desses receptores dos macrófagos e de células dendríticas fazem com que elas se tornem células apresentadoras de antígenos para os linfócitos T, iniciando a resposta imune adaptativa. A terceira parte deste capítulo é dedicada ao sistema de proteínas plasmáticas, conhecido como sistema do complemento. Esse importante elemento, também chamado de imunidade inata humoral, interage com os microrganismos para promover sua remoção pelas células fagocíticas. Na última parte deste capítulo, descreveremos como as citocinas e as quimiocinas, produzidas por células dendríticas e fagócitos ativados, induzem as fases finais da resposta imune inata, como, por exemplo, a denominada resposta de fase aguda. Veremos, também, uma outra célula do sistema imune inato, as células matadoras naturais ou *natural killer cell* (célula NK), que contribuem para a defesa inata do hospedeiro contra vírus e outros patógenos intracelulares. Nessa fase, ocorrem os primeiros passos em direção ao início da resposta imune adaptativa. Se a infecção não for eliminada pelo sistema imune inato, uma resposta imune completa ocorrerá.

A linha de frente da defesa do hospedeiro

Os microrganismos que causam doenças no homem e em animais entram no organismo em diferentes locais e produzem sintomas de doenças por uma variedade de mecanismos. Muitos agentes infecciosos distintos podem causar doença e danos aos tecidos, ou patologia, e são chamados de **microrganismos patogênicos** ou **patógenos**. As invasões por microrganismos são inicialmente contidas, em todos os vertebrados, por mecanismos de defesa inata que pré-existem em todos os indivíduos e agem em minutos após o encontro com o agente infeccioso. Somente quando as defesas inatas do hospedeiro são contornadas, evadidas ou dominadas, é que se faz necessária uma resposta imune adaptativa. Embora a imunidade inata seja obviamente suficiente para prevenir que o organismo seja dominado pelo grande número de microrganismos que vivem dentro e fora dele, patógenos, por definição, são microrganismos que desenvolveram maneiras de burlar as defesas inatas do organismo mais eficientemente do que outros microrganismos. Uma vez que tenham dominado, eles requerem um esforço conjunto das respostas imune inata e adaptativa para eliminá-los do organismo. Entretanto, nesse caso, o sistema imune inato normalmente cumpre sua função com um precioso retardo, mantendo alguns patógenos sob controle, enquanto o sistema imune adaptativo acelera sua ação. Na primeira parte deste capítulo, descreveremos brevemente os diferentes tipos de patógenos e suas estratégias de invasão.

Depois, examinaremos as defesas inatas, as quais, na maioria dos casos, previnem que os microrganismos estabeleçam uma infecção. Examinaremos as funções de defesa das superfícies epiteliais do organismo, o papel de proteínas e peptídeos antimicrobianos e a defesa dos tecidos do organismo por células fagocíticas, os macrófagos e neutrófilos, que se ligam e ingerem os microrganismos invasores.

2-1 As doenças infecciosas são causadas por diversos agentes que vivem e se replicam em seus hospedeiros

Os agentes que causam doenças estão divididos em cinco grupos: vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos (vermes). Protozoários e vermes são, em geral, agrupados juntos como parasitas e são o conteúdo da disciplina da parasitologia, ao passo que vírus, bactérias e fungos são conteúdos da disciplina de microbiologia. Na Figura 2.2, é listada a classe dos microrganismos e parasitas que causam doenças, com um exemplo típico de cada uma delas. Os aspectos característicos de cada patógeno, seu modo de transmissão, mecanismo de replicação, mecanismo de **patogênese** – a maneira pelo qual cada um causa a doença – e a resposta que ele causa no hospedeiro. Os distintos habitats e os diferentes ciclos de vida dos patógenos requerem uma gama de mecanismos imunes inato e adaptativo distintos para destruí-los.

Agentes infecciosos podem crescer em todos os compartimentos do corpo, como mostrado esquematicamente na Figura 2.3. Vimos, no capítulo 1, que podemos dividi-los em dois compartimentos – extracelular e intracelular. Tanto a resposta imune inata como a adaptativa têm diferentes maneiras de lidar com os patógenos encontrados nesses dois compartimentos. Muitos patógenos bacterianos vivem e se replicam no espaço extracelular, dentro dos tecidos ou na superfície do epitélio que delimitam as cavidades corporais. As bactérias extracelulares são geralmente suscetíveis à destruição por fagócitos, um ramo importante do sistema imune inato; no entanto, alguns patógenos, como as espécies *Staphylococcus* e *Streptococcus*, são protegidos por cápsulas de polissacarídeos que resistem ao aprisionamento. Isso pode ser superado até certo ponto pelo auxílio de outro componente da imunidade inata – o complemento –, que torna a bactéria mais suscetível à fagocitose. Na resposta imune adaptativa, as bactérias se tornam mais suscetíveis à fagocitose pela combinação da ação dos anticorpos e do complemento.

Patógenos intracelulares obrigatórios, como os vírus, devem invadir a célula hospedeira para a replicação, ao passo que patógenos intracelulares facultativos, como a micobactéria, podem replicar tanto dentro como fora da célula. Os patógenos intracelulares devem ser impedidos de entrar nas células, ou serem detectados e eliminados logo após a sua entrada. Eles ainda podem ser, posteriormente, subdivididos naqueles que replicam livremente nas células, como vírus e certas bactérias (p. ex., *Chlamydia*, *Rickettsia* e *Listeria*), e naqueles que replicam dentro de vesículas intracelulares, como a micobactéria. Agentes infecciosos intracelulares frequentemente causam doenças por danificarem ou matarem as células hospedeiras. O sistema imune inato tem, em geral, dois meios de defesa contra esse tipo de patógeno. Os fagócitos devem aprisionar o patógeno antes que ele entre na célula, ao passo que as células NK podem reconhecer e matar diretamente a célula infectada por algum patógeno intracelular. As células NK colaboram para manter infecções virais sob controle até que a resposta adaptativa tenha sido gerada, quando então as células T citotóxicas são capazes de assumir o papel de matar as células infectadas por vírus. Patógenos que vivem dentro de vesículas nos macrófagos podem tornar-se suscetíveis à morte após a ativação dos macrófagos como resultado da ação das células NK e células T (ver Figura 2.3).

Uma vez que os patógenos tenham dominado as defesas da imunidade inata, eles crescerão e se replicarão no corpo, causando diferentes doenças que refletem as diversas formas de dano que podem causar ao tecido (Figura 2.4). Muitos dos mais perigosos patógenos bacterianos intracelulares causam doença liberando

Figura 2.2 Variedade de microrganismos que podem causar doenças. Os organismos patogênicos são divididos em cinco tipos: vírus, bactérias, fungos, protozoários e vermes. Alguns patógenos bem conhecidos em cada grupo estão citados.

Algumas causas comuns de doenças em humanos			
Vírus	Vírus de DNA	Adenovírus	Adenovírus humano (p. ex., tipos 3, 4 e 7)
		Herpesvírus	Herpes simples, varicela zoster, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, HHV8
		Poxvírus	Varíola, vírus da vacínia
		Parvovírus	Parvovírus humano
		Papovavírus	Papilomavírus
		Hepadnavírus	Vírus da hepatite B
	Vírus de RNA	Orthomyxovírus	Vírus influenza
		Paramyxovírus	Caxumba, sarampo, vírus sincicial respiratório
		Coronavírus	Vírus do resfriado, SARS
		Picornavírus	Pólio, coxsackie, hepatite A e rinovírus
		Reovírus	Rotavírus, reovírus
		Togavírus	Rubéola, vírus da encefalite transmitido por artrópodes
		Flavivírus	Vírus transmitido por artrópodes (febre amarela e dengue)
		Arenavírus	Coriomeningite linfocítica, febre Lassa
		Rhabdovírus	Raiva
		Retrovírus	Vírus da leucemia das células T, HIV
Bactérias	Cocos Gram +	Estafilococos	<i>Staphylococcus aureus</i>
		Estreptococos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Strep. pyogenes</i>
	Cocos Gram –	Neisseria	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>
	Bacilos Gram +		<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
	Bacilos Gram –		<i>Salmonella typhi</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Brucella melitensis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Bordetella pertussis</i>
	Firmicutes	Clostrídio	<i>Clostridium tetani</i> , <i>C. botulinum</i> , <i>C. perfringens</i>
	Espiroquetas	Espiroquetas	<i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Leptospira interrogans</i>
	Actinobactéria	Micobactéria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. avium</i>
	Protobactéria	Rickettsia	<i>Rickettsia prowazekii</i>
	<i>Chlamydiae</i>	Clamídia	<i>Chlamydia trachomatis</i>
	<i>Mollicutes</i>	Micoplasma	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Fungos	Ascomicetos		<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>
Protozoários			<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>
Vermes	Nematódeos	Intestinal	<i>Trichuris trichura</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i>
		Tecidual	<i>Onchocerca volvulus</i> , <i>Loa loa</i> , <i>Dracuncula medinensis</i>
	Platelmintos	Sangue, fígado	<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Clonorchis sinensis</i>

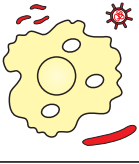
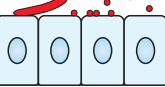
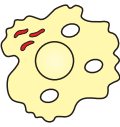
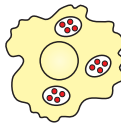
Local da infecção	Extracelular		Intracelular	
	Espaço intestinal, sangue, linfa	Superfície epitelial	Citoplasmática	Vesicular
				
Organismo	Vírus Bactérias Fungos Protozoários Vermes	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Candida albicans</i> Vermes	Vírus <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoários	<i>Mycobacterium</i> spp. <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Listeria</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Histoplasma</i>
Imunidade protetora	Complemento Fagócitos Anticorpos	Peptídeos antimicrobianos Anticorpos, especialmente IgA	Células NK Células T citotóxicas	Células T e NK dependentes da ativação pelo macrófago

Figura 2.3 Os patógenos podem ser encontrados em vários compartimentos do corpo, onde devem ser combatidos por diferentes mecanismos de defesa do hospedeiro. Virtualmente todos os patógenos têm uma fase extracelular na qual são vulneráveis a moléculas circulantes, células da imunidade inata e anticorpos da resposta imune adaptativa. Todos esses eliminam o microrganismo primariamente pela promoção de sua fagocitose pelos fagócitos do sistema imune. A fase intracelular dos patógenos, como os vírus, não está acessível a este mecanismo; ao invés disso, a célula infectada é atacada pelas células NK da imunidade inata ou pelas células T citotóxicas da imunidade adaptativa. A ativação dos macrófagos como resultado da ativação das células NK e células T podem induzir os macrófagos a matarem patógenos que estão vivendo dentro de vesículas macrófagicas.

proteínas tóxicas, contra as quais o sistema imune inato tem pouca defesa. Os anticorpos com alta especificidade, produzidos pelo sistema imune adaptativo, são necessários à neutralização da ação dessas toxinas (ver Figura 1.26). O dano causado por um determinado agente infeccioso depende do local no qual ele cresce; o *Streptococcus pneumoniae* no pulmão causa pneumonia, por exemplo, ao passo que, no sangue, causa uma doença sistêmica fatal – a seps pneumocócica.

Como veremos nas próximas seções, para que um microrganismo invada o organismo, ele deve primeiro ligar-se para atravessar o epitélio. Patógenos intestinais, como *Salmonella typhi*, o agente que causa a febre tifoide, ou *Vibrio cholerae*, que causa cólera, são disseminados através de comida ou água com contaminação fecal, respectivamente. A resposta a esse tipo de patógeno ocorre no sistema imune especializado da mucosa, quando ocorre uma eventual brecha na barreira epitelial, como descrito no Capítulo 11. A primeira defesa contra os microrganismos invasores no intestino consiste em um epitélio intestinal saudável e da flora intestinal, a qual compete com patógenos por nutrientes e locais para se fixarem ao epitélio.

Os microrganismos mais patogênicos têm evoluído para se tornarem capazes de superar a resposta imune inata e continuarem seu crescimento, tornando os indivíduos doentes. A resposta imune adaptativa é necessária para eliminá-los e para prevenir reinfecções. Outros patógenos nunca são eliminados por completo pelo sistema imune, permanecendo no corpo por anos. Porém, a maioria dos patógenos não são letais para todos. Esses que têm vivido por milhões de anos na população humana são altamente evoluídos para explorar seus hospedeiros humanos. Esses patógenos não poderiam modificar sua patogenicidade sem alterar a concessão que eles têm com o sistema imune humano. A rápida morte de todos os hospedeiros não é melhor para a sobrevivência do patógeno a longo prazo: é melhor ser eliminado pela resposta imune; assim, o micróbio tem tempo de infectar outras pessoas. Em resumo, nos adaptamos a viver com nossos inimigos, e eles, conosco. Apesar disso, recentes conceitos sobre seps altamente patogênicas da gripe aviária e o episódio de SARS (*severe acute respiratory syndrome*) – Síndrome Respiratória Aguda Severa – em 2002 e 2003, causados pelo corona vírus de morcegos que causam pneumonia severa em humanos, lembram-nos de que

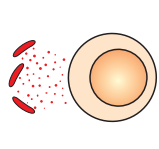
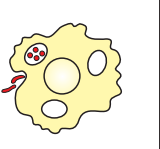
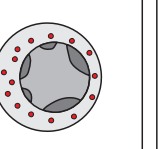
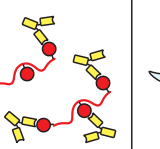
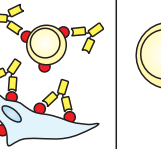
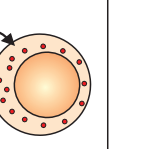
	Mecanismo direto de lesão no tecido pelo patógeno			Mecanismo indireto de lesão no tecido pelo patógeno		
	Produção de exotoxinas	Endotoxinas	Efeito citopático direto	Complexos imunes	Anticorpos contra o hospedeiro	Imunidade mediada por células
Mecanismo patogênico						
Agentes infecciosos	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Shigella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Yersinia pestis</i>	Varíola Varicela zoster Vírus da hepatite B Vírus do pólio Vírus do sarampo Vírus influenza Vírus herpes simples Vírus humano herpes 8 (HHV8)	Vírus da hepatite B Malária <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Treponema pallidum</i> A maioria das infecções agudas	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> Vírus da coriomeningite linfocítica <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Schistosoma mansoni</i> Vírus herpes simples
Doenças	Tonsilite, Febre escarlatina Furúnculos, Síndrome do choque tóxico, intoxicação alimentar Difteria Tétano Cólera	Sepse Gram-negativa Meningite e pneumonia Febre tifoide Disenteria bacilar Feridas infecciosas Peste	Varíola Catapora Hepatite Poliomielite Sarampo, Panencefalite subaguda esclerosante Influenza Feridas herpéticas Sarcoma de Kaposi	Doença nos rins Depósito vascular Glomerulonefrite Lesão renal secundária da sífilis Depósito renal transitório	Febre reumática Anemia hemolítica	Tuberculose Lepra tuberculoide Menigitaseptica Artrite de Lyme Esquistossomíase Herpes estromal queratinizante

Figura 2.4 Os patógenos podem lesar os tecidos em uma variedade de formas diferentes. Os mecanismos de dano, os agentes infecciosos representativos e os nomes comuns das doenças associadas a cada tipo são apresentados. Exotoxinas são liberadas por microrganismos e atuam na superfície das células hospedeiras, por exemplo, pela ligação aos receptores. Endotoxinas, as quais são componentes intrínsecos da estrutura microbiana, ativam fagócitos a liberarem citocinas que produzem sintomas locais e sistêmicos. Muitos patógenos são citopáticos, danificando diretamente as células que infectam. Por fim, a resposta imune adaptativa para o patógeno pode gerar complexos antígeno:anticorpo que ativam neutrófilos e macrófagos, anticorpos que podem ter uma reação cruzada com o tecido do hospedeiro ou células T que matam as células infectadas. Todas têm potencial para lesar o tecido do hospedeiro. Além disso, os neutrófilos, as células mais abundantes em uma infecção recente, liberam várias proteínas e pequenas moléculas mediadoras da inflamação que controlam a infecção e causam dano ao tecido (ver Figura 2.9).

novas e mortais infecções podem ser transferidas para humanos de reservatórios animais. Essas são conhecidas como infecções **zoonóticas**. Devemos estar alerta para o surgimento de novos patógenos e novos tratamentos de saúde. O vírus da imunodeficiência humana que causa a AIDS (discutidas no capítulo 12) serve de alerta para o fato de que continuamos constantemente vulneráveis.

2-2 Os agentes infecciosos devem superar as defesas inatas do hospedeiro para estabelecer um foco de infecção

Nosso organismo está constantemente exposto a microrganismos presentes no ambiente, incluindo agentes infecciosos que foram disseminados por indivíduos infectados. O contato com esses microrganismos pode ocorrer por meio das superfícies epiteliais internas e externas. A mucosa do trato respiratório fornece uma via de entrada para microrganismos transportados pelo ar, a mucosa gastrointestinal, para microrganismos presentes nos alimentos e na água; as picadas de insetos e feridas permitem a entrada dos microrganismos através da pele, e o contato direto entre indivíduos oferece oportunidade para a infecção cutânea, intestinal e da mucosa do trato reprodutivo (Figura 2.5).

Apesar dessas exposições, felizmente, as doenças infecciosas são bastante raras. As superfícies epiteliais do organismo atuam como uma barreira efetiva contra a maioria dos microrganismos e são rapidamente reparadas se houver algum dano. Além disso, a maioria dos microrganismos que conseguem atravessar as superfícies epiteliais são eficientemente removidos pelos mecanismos da imunidade inata que atuam nos tecidos. Dessa maneira, na maioria dos casos, essas defesas impedem que a infecção seja estabelecida. É difícil saber quantas infecções são

Vias de infecção pelos patógenos			
Via de entrada	Modo de transmissão	Patógeno	Doença
Superfície das mucosas			
Vias aéreas	Gotículas inaladas	Vírus influenza	Influenza
	Esporos	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite meningocócica
		<i>Bacillus anthracis</i>	Inalação de antraz
Trato gastrointestinal	Água ou alimento contaminado	<i>Salmonella typhi</i>	Febre tifoide
		Rotavírus	Diarreia
Trato reprodutivo	Contato físico	<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis
		HIV	AIDS
Epitélio externo			
Superfície externa	Contato físico	<i>Trichophyton</i>	Pé-de-atleta
Ferimentos ou arranhões	Pequenos arranhões na pele	<i>Bacillus anthracis</i>	Antraz cutâneo
	Ferimentos por perfuração	<i>Clostridium tetani</i>	Tétano
	Manipulação de animais infectados	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
Picada de insetos	Picada de mosquitos (<i>Aedes aegypti</i>)	Flavivírus	Febre amarela
	Picadas de carrapato	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Doença de Lyme
	Picada de mosquito (<i>Anopheles</i>)	Plamodium spp.	Malária

Figura 2.5 Os patógenos infectam o organismo por várias vias.

repelidas dessa forma; por não causarem sintomas, passam despercebidas. Contudo, os microrganismos que um homem normal inala, ingere ou que penetram através de pequenas feridas são na maioria das vezes contidos ou eliminados porque raramente causam doenças.

As doenças infecciosas ocorrem quando o microrganismo é capaz de escapar da defesa inata do hospedeiro ou dominá-la com sucesso e, então, esse microrganismo é capaz de se replicar e permitir sua posterior transmissão dentro de nossos corpos. Em alguns casos, como na doença fúngica pé-de-atleta, a infecção inicial permanece localizada e não causa uma patologia significativa. Em outros casos, o agente infeccioso causa danos e patologia séria, pois se espalha através dos vasos linfáticos ou da corrente sanguínea, invadindo e destruindo tecidos ou rompendo o funcionamento do corpo com suas toxinas, como no caso do agente do tétano (*Clostridium tetani*), que secreta uma potente neurotoxina.

A expansão do patógeno é, frequentemente, controlada pela resposta inflamatória, que recruta moléculas e células efetoras do sistema imune inato provenientes dos vasos sanguíneos locais (Figura 2.6). Ao mesmo tempo, a cascata de coagulação é induzida para impedir que o patógeno se dissemine pelo sangue. A resposta imune inata induzida atua durante alguns dias. Durante esse tempo, a resposta imune adaptativa inicia sua ação em resposta à apresentação de antígenos do patógeno nos tecidos linfóides locais pelas células dendríticas (ver Seção 1-15). A resposta imune adaptativa difere da resposta inata por sua capacidade de se direcionar contra características específicas do patógeno. Essa resposta normalmen-

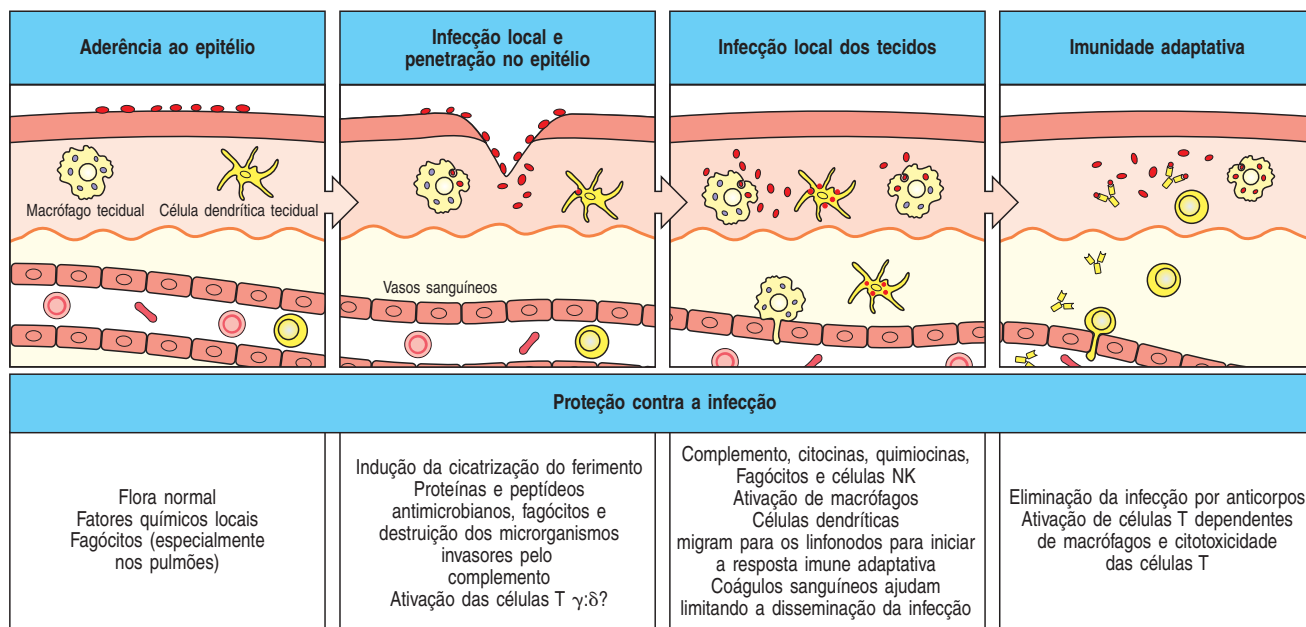


Figura 2.6 Uma infecção e as respostas contra ela podem ser divididas em vários estágios. Esses estágios estão ilustrados aqui para um microrganismo infeccioso que penetra na pele através de um ferimento. O agente infeccioso deve aderir às células epiteliais e, então, cruzar o epitélio. Uma resposta imune local pode prevenir o estabelecimento da infecção. Se não, auxiliará a contenção da infecção e também levará o agente infeccioso pelas células dendríticas e linfa aos linfonodos locais. Isso inicia a resposta imune adaptativa e a eventual eliminação da infecção. O papel das células T $\gamma:\delta$ é desconhecido, como veremos na Seção 2-34, e está indicado pelo ponto de interrogação.

te eliminará a infecção e protegerá o hospedeiro contra reinfecções pelo mesmo patógeno pela produção de células efectoras, anticorpos e pelo estabelecimento de uma memória imunológica contra o patógeno.

2-3 As superfícies epiteliais do organismo são as primeiras linhas de defesa contra infecções

Nossas superfícies corporais são protegidas por epitélios, que proporcionam uma barreira física entre o meio interno e o mundo externo que contém patógenos (Figura 2.7). As células epiteliais são unidas por junções ocludentes, que formam um bloqueio efetivo contra o ambiente externo. Esses epitélios compreendem a pele e os revestimentos das estruturas tubulares do corpo: trato gastrointestinal, respiratório e geniturinário. As infecções ocorrem apenas quando os patógenos podem colonizar ou atravessar essas barreiras. Uma vez que as camadas protetoras secas da pele apresentam uma formidável barreira, a entrada do patógeno ocorre, frequentemente, pelas superfícies epiteliais internas, que representam a maioria das superfícies do organismo. A importância do epitélio na proteção contra a infecção torna-se óbvia quando a barreira é rompida, como em ferimentos, queimaduras e perda da integridade do epitélio interno do organismo, na qual a

	Pele	Intestino	Pulmões	Olhos/Nariz
Mecânica	Células epiteliais unidas pelas junções ocludentes			
	Fluxo longitudinal de ar e fluidos		Movimento do muco pelos cílios	Lágrimas Cílios nasais
Química	Ácidos graxos	Baixo pH Enzimas (pepsina)		Enzimas salivares (lisozima)
	Peptídeos antibacterianos			
Microbiológica	Flora normal			

Figura 2.7 Muitas barreiras impedem que os patógenos cruzem os epitélios e colonizem os tecidos. A superfície epitelial proporciona uma barreira mecânica e química contra a infecção por microrganismos.

infecção é uma importante causa de mortalidade e morbidade. Na ausência de ferimentos ou rupturas, os patógenos normalmente atravessam as barreiras epiteliais, ligando-se a moléculas das superfícies epiteliais dos órgãos internos, ou estabelecendo uma infecção pela adesão e colonização dessas superfícies. Essa adesão específica permite que o patógeno infecte a célula epitelial, danificando o epitélio de modo que possa ser ultrapassado, ou, no caso de patógenos colonizadores, evitando que sejam levados pelo fluxo de ar ou fluidos através da superfície epitelial.

O epitélio interno é conhecido como **mucosa epitelial**, pois secreta um fluido viscoso denominado muco, que contém muitas glicoproteínas chamadas mucinas. Os microrganismos recobertos pelo muco podem ser impedidos de aderir ao epitélio e, em mucosas epiteliais como a do trato respiratório, podem ser expulsos no fluxo de muco devido ao movimento do epitélio ciliado. A eficácia do fluxo do muco em eliminar infecções é ilustrada por pessoas com defeito na secreção do muco ou com inibição do movimento ciliar, como ocorre na doença hereditária fibrose cística. Tais indivíduos frequentemente desenvolvem infecções pulmonares causadas pela colonização das superfícies epiteliais por bactérias que, no entanto, não são capazes de atravessar essa barreira. No intestino, o peristaltismo é um importante mecanismo para manter tanto a comida quanto os agentes infecciosos em movimento. A falha no peristaltismo é tipicamente acompanhada pelo supercrescimento de bactérias no lúmen intestinal.

Nossas superfícies epiteliais são mais do que uma simples barreira física para infecções; elas produzem também substâncias químicas que são microbicidas ou que inibem o crescimento microbiano. Por exemplo, as enzimas antibacterianas lisozima e fosfolipase A são secretadas nas lágrimas e na saliva. A saliva contém várias histatinas, peptídeos ricos em histidina com atividades antimicrobianas. O pH ácido do estômago e as enzimas digestivas, os sais biliares, os ácidos graxos e os lisolipídios encontrados no trato gastrointestinal superior formam uma barreira química contra a infecção. Mais abaixo no trato intestinal, os peptídeos antibacterianos e antifúngicos chamados **criptidinas** ou **α -defensinas** são produzidos pelas células de Paneth, que residem na base das criptas do intestino delgado, abaixo das células-tronco epiteliais. Peptídeos antibacterianos relacionados – as **β -defensinas** – são produzidos por outros epitélios, primeiramente no trato respiratório e geniturinário, pele e língua. Os peptídeos antimicrobianos têm papel na defesa imune de muitos organismos, incluindo os homens e outros vertebrados, que também podem desenvolver uma resposta imune adaptativa. O mais surpreendente é a resistência à infecção dos insetos e outros invertebrados, incluindo as plantas, nas quais a imunidade inata é o único sistema de defesa do hospedeiro. Todos esses organismos produzem peptídeos antimicrobianos, peptídeos catiônicos, que, acredita-se, matam as bactérias, danificando a membrana celular.

Proteínas antibacterianas que trabalham por diferentes mecanismos são secretadas nos fluidos que banham a superfície epitelial do pulmão e intestino. Essas proteínas cobrem a superfície dos patógenos de tal modo que eles serão mais facilmente fagocitados pelos macrófagos. Elas são membros de uma família de receptores capazes de reconhecer características comuns na superfície bacteriana e serão consideradas em detalhes mais adiante neste capítulo.

Além dessa defesa, a maioria das superfícies epiteliais são associadas à flora normal de bactérias não-patogênicas, conhecidas como bactérias **comensais**, que competem com os microrganismos patogênicos pelos nutrientes e pelo sítio de adesão nas células epiteliais. Essa flora também produz substâncias antimicrobianas, como o ácido lático produzido pelos lactobacilos vaginais, e algumas linhagens, também podem produzir peptídeos antibacterianos (bactericinas). Quando as bactérias não-patogênicas são mortas pelos tratamentos com antibióticos, os microrganismos patogênicos frequentemente as substituem e causam doença. Sob algumas circunstâncias, as bactérias comensais podem causar doenças. A sobrevivência delas nas superfícies de nosso corpo é regulada pelo balanço entre crescimento bacteriano e eliminação pelos mecanismos da imu-

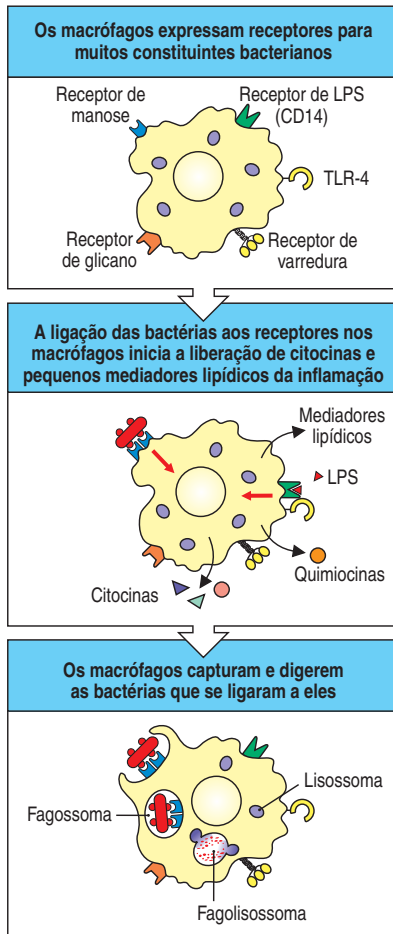


Figura 2.8 Os macrófagos ativados pelos patógenos englobam e iniciam a resposta inflamatória. Os macrófagos derivam dos monócitos circulantes. Eles apresentam muitas características comuns, mas adquirem novas funções e novos receptores quando se tornam células em repouso no tecido conjuntivo por todo o organismo. Os macrófagos expressam receptores para muitos componentes bacterianos, incluindo os receptores para carboidratos bacterianos (receptores de manose e glicano), lipídeos (receptores de LPS) e outros componentes derivados dos patógenos (receptores semelhantes ao Toll (TLRs) e receptores de varredura. A ligação da bactéria aos receptores nos macrófagos estimula a fagocitose e a captura dos patógenos para as vesículas intracelulares, onde são destruídos. A sinalização por alguns receptores, tais como os receptores Toll, em resposta aos componentes bacterianos, causa a secreção de “citocinas pró-inflamatórias”, como interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α).

nidade inata; falhas nessa regulação, como aquela causada pela deficiência hereditária de proteínas da imunidade inata, discutida no Capítulo 12, pode possibilitar que bactérias não-patogênicas normalmente cresçam extensivamente e causem doença.

2-4 Muitos patógenos são reconhecidos, ingeridos e mortos pelos fagócitos logo após entrarem nos tecidos

Se um microrganismo atravessa a barreira epitelial e começa a replicar-se no tecido do hospedeiro, na maioria dos casos, ele é reconhecido imediatamente pelos fagócitos mononucleares, ou **macrófagos**, que residem nesses tecidos. Os macrófagos maturam continuamente a partir dos monócitos que deixam a circulação para migrar para os tecidos do organismo. Em diferentes tecidos, os macrófagos recebem histologicamente diferentes nomes, por exemplo, células microgliais, no tecido neural, e **células de Kupffer**, no fígado; genericamente, essas células são referenciadas como fagócitos mononucleares. Elas são encontradas em grande número no tecido conjuntivo, na camada submucosa do trato gastrointestinal, nos pulmões (onde também são encontrados no interstício e nos alvéolos), em certos vasos sanguíneos do fígado e por todo o baço, onde removem células senescentes do sangue. A segunda maior família de fagócitos – os **neutrófilos** ou **leucócitos neutrofilicos polimorfonucleares (PMNs)** são células de vida curta abundantes no sangue; porém, não estão presentes normalmente em tecidos saudáveis. Esses dois tipos de células fagocíticas têm um papel-chave na imunidade inata porque podem reconhecer, ingerir e destruir muitos patógenos sem ajuda da resposta imune adaptativa.

A maioria dos microrganismos entram no organismo através da mucosa do intestino e do sistema respiratório. Os macrófagos localizados nos tecidos da submucosa são as primeiras células encontradas pela maioria dos patógenos, porém eles são rapidamente ajudados pelo recrutamento de um grande número de neutrófilos para o local da infecção. Macrófagos e neutrófilos reconhecem patógenos pelos mesmos receptores de superfície celular que podem discriminar entre as moléculas de superfície expressas tanto pelos patógenos quanto pelas células do hospedeiro. Esses receptores, que veremos com mais detalhes a seguir neste capítulo, incluem o receptor de manose, que é encontrado em macrófagos, mas não em monócitos e neutrófilos, os receptores de varredura, que podem se ligar a muitos ligantes carregados negativamente como os ácidos lipoteicoicos, os quais são componentes da parede celular de bactérias Gram-positivas, e o CD14, encontrado predominantemente em monócitos e macrófagos (Figura 2.8). A ligação de lipopolissacarídeos presente na superfície de bactérias Gram-negativas permite que sejam reconhecidos por outro receptor chamado receptor semelhante ao Toll. Em muitos casos, a ligação do patógeno a esses receptores da superfície celular leva à **fagocitose**, seguido da morte do patógeno dentro do fagócito. A fagocitose é um processo ativo no qual o patógeno ligado é primeiro circundado pela membrana fagocítica e então internalizado em uma vesícula ligada à membrana conhecida como **fagossoma** ou vacúolo endocítico. O fagossoma torna-se, então, acidificado, o qual mata a maioria dos patógenos. Além da fagocitose, os macrófagos e os neutrófilos possuem grânulos circundados por membrana, denominados **lisossomas**, os quais contêm enzimas, proteínas e peptídeos que podem mediar uma resposta intracelular antimicrobiana. O fagossoma fusiona com um ou mais lisossomas produzindo o **fagolisossoma**, onde o conteúdo lisossomal é liberado para destruir o patógeno (ver Figura 2.8).

Além da fagocitose, macrófagos e neutrófilos produzem uma variedade de outros produtos tóxicos que ajudam na morte do microrganismo englobado (Figura 2.9). O mais importante desses são os peptídeos antimicrobianos e o óxido nítrico (NO), ânion superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que são diretamente tóxicos à bactéria. O óxido nítrico é produzido por uma forma de alto ren-

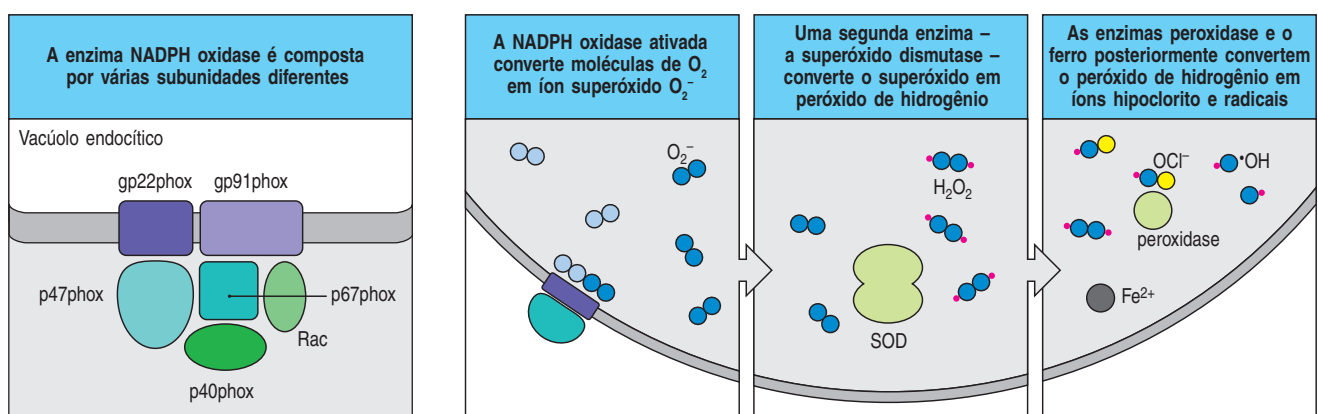
Classe de mecanismo	Produtos específicos
Acidificação	pH=3,5-4,0, bacteriostático ou bactericida
Produtos tóxicos derivados do oxigênio	Superóxido O_2^- , peróxido de hidrogênio H_2O_2 , oxigênio livre 1O_2 , radical hidroxila $^{\bullet}OH$, hipoclorito OCl^-
Óxidos de nitrogênio tóxicos	Óxido nítrico NO
Peptídeos antimicrobianos	Defensinas e proteínas catiônicas
Enzimas	Lisozima – dissolve a parede celular de algumas bactérias Gram-positivas Hidrolases ácidas – digerem ainda mais as bactérias
Competidores	Lactoferrina (liga-se ao Fe) e proteína de ligação à vitamina B_{12}

Figura 2.9 Agentes bactericidas produzidos ou liberados pelos fagócitos na ingestão de microrganismos. A maioria desses agentes são produzidos tanto pelos macrófagos como pelos neutrófilos. Alguns são tóxicos; outros, como a lactoferrina, agem pela ligação a nutrientes essenciais, impedindo sua captação pela bactéria. Os mesmos agentes podem ser liberados por fagócitos que interagem com grandes superfícies recobertas de anticorpos, como os vermes parasitários ou tecidos do hospedeiro. Como esses agentes também são tóxicos às células do hospedeiro, a ativação dos fagócitos pode causar lesão tecidual extensa durante uma infecção.

dimento através do óxido nítrico sintetase, iNOS2. O superóxido é produzido por um multicomponente, a NADPH oxidase associada à membrana, em um processo denominado **respiração oxidativa**, porque é acompanhado por um aumento transitório do consumo de oxigênio; o superóxido é convertido pela enzima superóxido dismutase em H_2O_2 (Figura 2.10). Além disso, reações químicas e enzimáticas produzem uma variedade de agentes químicos tóxicos de H_2O_2 , incluindo o radical hidrogênio ($\cdot OH$) e hipoclorito (OCl^-) e hipobrometo (OBr^-). Os neutrófilos são células de vida curta, pois morrem logo depois terem completado um ciclo de fagocitose. Os neutrófilos mortos e os que estão morrendo são os principais componentes do **pus**, que é formado em algumas infecções por bactérias extracelulares. As bactérias que dão origem a essas infecções são chamadas de **bactérias piogênicas** ou **formadoras de pus**. Os macrófagos, em contraste, têm vida longa e continuam gerando novos lisossomos. Pacientes com a chamada doença granulomatosa crônica tem uma deficiência genética na NADPH oxidase, o que significa que seus fagócitos não produzem derivados tóxicos de oxigênio, característico da respiração oxidativa, e são menos capazes de matar os microrganismos ingeridos e eliminar a infecção. Pessoas com esse defeito são surpreendentemente suscetíveis a infecções bacterianas e fúngicas, especialmente na infância.

Os macrófagos podem fagocitar patógenos e realizar respiração oxidativa logo após o encontro com o microrganismo infectante, e isso pode ser suficiente para prevenir o estabelecimento de uma infecção. No século XIX, o imunologista celular **Elie Metchnikoff** acreditava que a resposta inata dos macrófagos englobasse todas as defesas do hospedeiro. De fato, agora está claro que invertebrados, como

Figura 2.10 A respiração oxidativa em macrófagos e neutrófilos é causada pelo aumento transitório no consumo de oxigênio durante a produção de metabólitos microbicidas de oxigênio. A ingestão de microrganismos ativa os fagócitos a reunir múltiplas subunidades da enzima NADPH oxidase de seus componentes. A enzima ativa converte o oxigênio molecular em íon superóxido O_2^- e outros radicais livres de oxigênio. Os íons superóxido são, então, convertidos pela enzima superóxido dismutase (SOD) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o qual pode matar os microrganismos, e são também convertidos por outras enzimas e reações químicas com íons ferro (Fe^{2+}) em hipoclorito (OCl^-) e radicais hidroxila ($\cdot OH$) microbicidas.



a estrela-do-mar que ele estudava, valem-se inteiramente da imunidade inata para sua defesa contra a infecção.

Embora esse não seja o caso para seres humanos e outros vertebrados, a resposta inata dos macrófagos ainda fornece uma importante linha de defesa do hospedeiro, que deve ser vencida caso um microrganismo queira estabelecer uma infecção que possa ser passada a um novo hospedeiro.

A característica-chave que distingue os microrganismos patógenos de não-patógenos é sua habilidade de superar a defesa imune inata. Os patógenos devem desenvolver uma variedade de estratégias para escapar da imediata destruição pelos macrófagos. Como notado, muitas bactérias patogênicas extracelulares revestem-se com uma espessa cápsula de polissacarídeo que não é reconhecida por muitos receptores de fagócitos. Outros patógenos, como, por exemplo, micobactéria, desenvolveram maneiras de crescerem dentro dos fagossomas dos macrófagos, por inibir sua acidificação e fusão com o lisossoma. Sem essas estratégias, o microrganismo deve entrar no organismo em número suficiente para simplesmente sobrepujar a defesa inata imediata do hospedeiro e para estabelecer o foco da infecção.

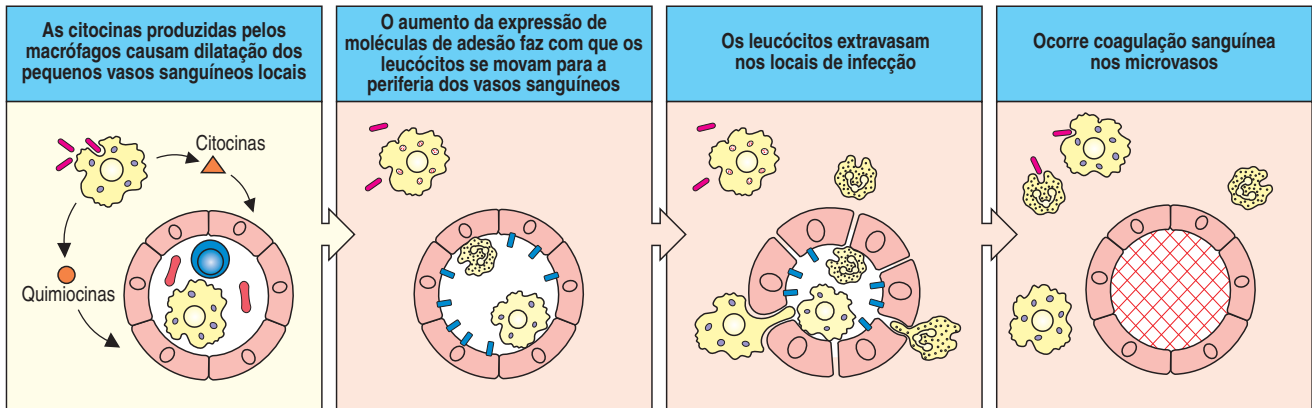
O segundo efeito importante da interação entre patógenos e macrófagos dos tecidos é a ativação dos macrófagos para liberar **citocinas, quimiocinas** (citocinas quimioatraentes) e outros mediadores que criam um estado de inflamação no tecido e atraem neutrófilos e proteínas plasmáticas para o local da infecção. Acredita-se que o patógeno induza a secreção de citocinas por sinais emitidos através de alguns receptores aos quais se unem; mais adiante, veremos como isso ocorre em resposta ao lipopolissacarídeo bacteriano. Os receptores que sinalizam a presença de patógenos e induzem as citocinas têm também um outro papel importante: induzir a expressão das denominadas moléculas coestimuladoras tanto em macrófagos quanto em **células dendríticas**, outro tipo de células fagocíticas presente nos tecidos, permitindo que essas células apresentadoras de antígeno iniciem uma resposta imune adaptativa (ver Seção 1-7).

As citocinas ativadas pelos macrófagos têm uma importante contribuição para o local da inflamação e para a indução de outras respostas inatas que ocorrem nos primeiros dias da nova infecção. Descreveremos essa resposta inata induzida e o papel individual das citocinas na última parte deste capítulo. Entretanto, como a resposta inflamatória é normalmente iniciada dentro de horas após a infecção ou ferimento, veremos agora como isso ocorre e de que forma contribui para a defesa do hospedeiro.

2-5 O reconhecimento do patógeno e a destruição dos tecidos iniciam uma resposta inflamatória

A **inflamação** tem três papéis essenciais no combate às infecções. O primeiro é o de oferecer células e moléculas efetoras adicionais aos sítios de infecção para aumentar a morte dos microrganismos invasores pelos macrófagos. O segundo é proporcionar uma barreira física, na forma de coagulação microvascular, para prevenir a propagação da infecção. O terceiro é para promover o reparo dos tecidos lesados, uma função que não faz parte do sistema imune e, portanto, não será mais discutido. A inflamação no local da infecção é iniciada pelos macrófagos contra os patógenos.

As **respostas inflamatórias** são operacionalmente caracterizadas por dor, vermelhidão, calor e edema no sítio da infecção, refletindo quatro tipos de mudanças nos vasos sanguíneos locais, como mostrado na Figura 2.11. O primeiro é o aumento do diâmetro vascular, levando a um aumento do fluxo sanguíneo local – consequentemente calor e vermelhidão – e a redução na velocidade do fluido sanguíneo local, especialmente nas superfícies internas dos pequenos vasos sanguíneos locais. A segunda mudança ocorre nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, as quais são ativadas e passam a expressar **moléculas de**



adesão celular que promovem a ligação dos leucócitos circulantes. A combinação do fluxo sanguíneo mais lento e das moléculas de adesão que permitem a adesão de leucócito ao endotélio e posterior migração para dentro do tecido é um processo conhecido como **extravasamento**. Todas essas mudanças são iniciadas por citocinas e quimiocinas produzidas por macrófagos ativados.

Uma vez que a inflamação tenha começado, as primeiras células brancas atraídas para o local são os neutrófilos, seguidos pelos monócitos, os quais se diferenciam em macrófagos teciduais (Figura 2.12). Os monócitos são capazes de originar, também, as células dendríticas no tecido, dependendo do sinal que recebem do ambiente; por exemplo, a citocina, fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófago (GM-CSF), juntamente com a interleucina-4 (IL-4), vão induzir os monócitos a se diferenciarem em células dendríticas. Por outro lado, a citocina, fator estimulante de colônias macrófagos (M-CSF), induz a diferenciação para macrófagos.

No último estágio da inflamação, outros leucócitos, como eosinófilos (ver Seção 1-3) e linfócitos, também são encontrados no local infectado. A terceira maior mudança nos vasos sanguíneos locais é o aumento da permeabilidade vascular. Em vez de estarem fortemente aderidas, as células do endotélio que revestem as paredes dos vasos sanguíneos se tornam separadas, levando à saída do fluido e de proteínas do sangue para o lado do tecido. Isso causa o inchaço ou **edema** e dor – bem como o acúmulo de proteínas plasmáticas que auxiliam na defesa do hospedeiro.

Figura 2.11 A infecção estimula os macrófagos a liberar citocinas e quimiocinas que iniciam a resposta inflamatória. As citocinas produzidas nos locais de infecção pelos macrófagos dos tecidos causam dilatação dos pequenos vasos sanguíneos locais e alterações na parede das células endoteliais. Essas mudanças fazem com que os leucócitos, como monócitos e neutrófilos, passem do interior dos vasos sanguíneos (extravasamento) para o tecido infectado, guiados pelas quimiocinas produzidas pelos macrófagos ativados. Os vasos sanguíneos também se tornam mais permeáveis, permitindo que as proteínas plasmáticas e os fluidos vazem para os tecidos. Todas essas mudanças causam os sinais característicos da inflamação, como calor, vermelhidão e edema no local da infecção.

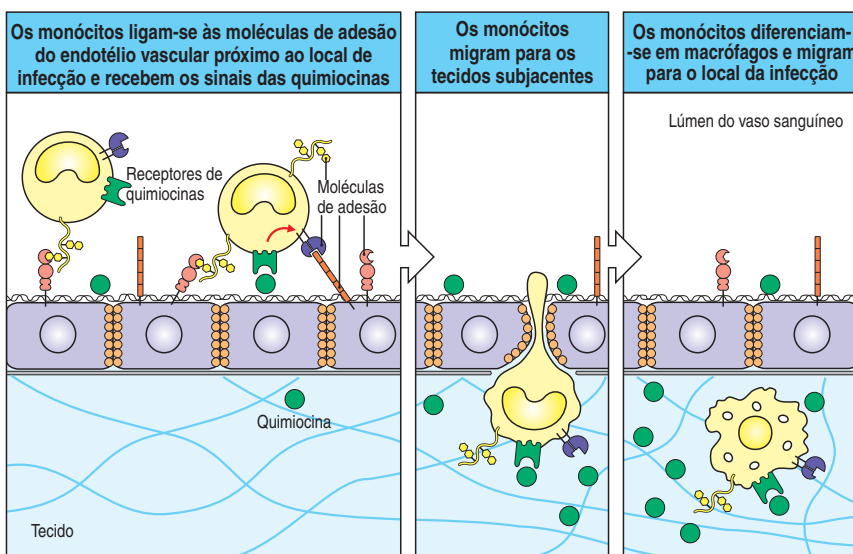


Figura 2.12 Os monócitos circulantes no sangue reconhecem a parede de vasos sanguíneos próximos aos locais de inflamação e deixam a circulação migrando para o tecido em direção aos locais de infecção e inflamação. As interações iniciais são mediadas por moléculas de adesão que capturam os monócitos da circulação e causam a aderência desses no endotélio vascular. As quimiocinas ligadas ao endotélio vascular sinalizam para que os monócitos migrem através do endotélio para o tecido subjacente. Os monócitos, agora diferenciados em macrófagos, continuam sua migração para o local da infecção sob a influência das quimiocinas liberadas durante a resposta inflamatória. Os monócitos saem do sangue e nesse caminho são também capazes de diferenciar-se em células dendríticas (não apresentadas) dependendo do sinal que recebem do ambiente.

deiro. As mudanças que ocorrem no endotélio como resultado da inflamação são conhecidas em geral como **ativação endotelial**. A quarta mudança, a coagulação em microvasos no local da infecção, previne a difusão do patógeno pelo sangue.

Essas mudanças são induzidas por uma variedade de mediadores inflamatórios liberados como consequência do reconhecimento do patógeno pelo macrófago. Incluindo os mediadores lipídicos da inflamação – **prostaglandinas, leucotrienos e fator ativador de plaquetas (PAF)** – que são rapidamente produzidos pelos macrófagos por vias enzimáticas que degradam os fosfolipídeos de membrana. Suas ações são seguidas por aquelas das citocinas e as quimiocinas que são sintetizadas e secretadas pelos macrófagos em resposta aos patógenos. A citocina **fator de necrose tumoral- α (TNF- α)**, por exemplo, é um potente ativador do endotélio celular.

Como veremos na terceira parte deste capítulo, outra maneira pela qual o rápido reconhecimento dos patógenos induz uma resposta inflamatória é por meio da ativação da cascata do complemento. Um dos produtos de clivagem da reação do complemento é um peptídeo chamado C5a, um potente mediador da inflamação, com diferentes atividades. Além de aumentar a permeabilidade vascular e induzir a expressão de algumas moléculas de adesão, ele atua como um potente quimioatraente de neutrófilos e monócitos. O peptídeo C5a também ativa fagócitos e **mastócitos** locais (ver Seção 1-3), os quais, por sua vez, são estimulados para liberar seus grânulos que contêm as pequenas moléculas inflamatórias histamina e a citocina TNF- α .

Em casos de ferimentos, o dano aos vasos sanguíneos induz imediatamente outras duas cascatas enzimáticas protetoras. O **sistema quinina** é uma cascata enzimática de pró-enzimas plasmáticas que é induzida pelo dano aos tecidos, produzindo vários mediadores inflamatórios, incluindo o peptídeo vasoativo **bradicinina**. O sistema quinina é o exemplo de cascata de protease, também conhecido como cascata enzimática de ativação, na qual as enzimas são inicialmente inativas, ou na forma **pró-enzimática**. Depois que o sistema é ativado, a protease ativada quebra e ativa a próxima protease da série, e assim por diante. A bradicinina causa um aumento na permeabilidade vascular que promove um influxo de proteínas plasmáticas para o local do tecido lesado. Isso também causa dor, que embora desagradável para a vítima, chama atenção ao problema e leva à imobilização da região afetada do corpo, ajudando a limitar a disseminação da infecção.

O **sistema de coagulação** é outra cascata de proteases que é iniciada no sangue depois do dano dos vasos sanguíneos. Essa ativação leva à formação de um grumo de fibrina, cujo papel normal é prevenir a perda de sangue. Em relação à imunidade inata, contudo, o coágulo barra a entrada de microrganismos infecciosos para a corrente sanguínea. A cascata de quinina e a cascata de coagulação sanguínea são igualmente iniciadas pelas células endoteliais ativadas e também têm importante papel na resposta inflamatória contra patógenos, mesmo que não ocorram ferimentos ou danos teciduais. Dessa forma, dentro de minutos após a penetração no tecido pelo patógeno, a resposta inflamatória causa um influxo de proteínas e células que podem controlar a infecção. Isso estabelece uma barreira física na forma de coágulo sanguíneo, limitando a dispersão da infecção e fazendo com que o hospedeiro fique alerta ao local da infecção.

Resumo

O organismo dos mamíferos é suscetível à infecção por muitos agentes patogênicos, os quais devem, em primeiro lugar, fazer contato com o hospedeiro, para, então, estabelecer um foco de infecção, causando a doença. Esses patógenos diferem bastante em seu estilo de vida, na estrutura de sua superfície e em seus mecanismos de patogênese, exigindo uma resposta igualmente diversa de defesa do

sistema imune do hospedeiro. A primeira fase da defesa do hospedeiro consiste nos mecanismos que estão presentes e prontos para atacar um invasor a qualquer momento. As superfícies epiteliais do organismo impedem a entrada dos agentes invasores e protegem contra a colonização e contra vírus e bactérias que penetram nos tecidos, por meio de interações especializadas com a superfície celular. Os mecanismos de defesa incluem a prevenção da adesão de patógenos e a secreção de enzimas e peptídeos antimicrobianos. Bactérias, vírus e parasitas que ultrapassam essas barreiras se confrontam imediatamente com os macrófagos teciduais, equipados com receptores de superfície que podem ligar-se e fagocitar muitos tipos diferentes de patógenos. Isso leva a uma resposta inflamatória, a qual causa o acúmulo de neutrófilos fagócitos e macrófagos no local da infecção, os quais ingerem e destroem os microrganismos invasores.

Reconhecimento de padrões do sistema imune inato

Embora o sistema imune inato não possua a especificidade fina da imunidade adaptativa que é necessária para produzir memória imunológica, ele pode distinguir o próprio do não-próprio. Já vimos como isso ocorre na resposta dos macrófagos contra os microrganismos patogênicos. Nesta parte do capítulo, veremos com mais detalhes os receptores que ativam a resposta imune inata, incluindo aqueles que reconhecem diretamente o patógeno e sinalizam para as células da resposta imune inata. Estruturas moleculares de padrões regulares estão presentes em muitos microrganismos, mas não nas células do nosso corpo. As proteínas que reconhecem essas características estão presentes nos receptores de macrófagos, de neutrófilos e de células dendríticas e como moléculas secretadas. Suas características gerais contrastam com os receptores antígeno-específicos da imunidade adaptativa (Figura 2.13). Diferentemente dos receptores de antígenos descritos no Capítulo 1, os receptores da imunidade inata não são distribuídos clonalmente. Um determinado grupo de receptores estará presente em todas as células daquele tipo celular. A ligação de componentes específicos dos patógenos por esses recep-

Característica do receptor	Imunidade inata	Imunidade adaptativa
Especificidade herdada no genoma	Sim	Não
Expresso por todas as células de um determinado tipo (p. ex., macrófagos)	Sim	Não
Ativa resposta imediata	Sim	Não
Reconhece uma ampla gama de patógenos	Sim	Não
Interage com uma gama de estruturas moleculares de um determinado tipo	Sim	Não
Codificado por múltiplos segmentos gênicos	Não	Sim
Requer rearranjo gênico	Não	Sim
Distribuição clonal	Não	Sim
Capaz de reconhecer uma ampla variedade de estruturas Moleculares	Não	Sim

Figura 2.13 Comparação das características das moléculas de reconhecimento dos sistemas imune inato e adaptativo. O sistema imune inato usa receptores codificados por genes completos herdados da linhagem germinal. Ao contrário, o sistema imune adaptativo usa receptores de antígenos codificados em segmentos gênicos que são reunidos em genes completos de receptores de células T e B durante o desenvolvimento dos linfócitos, um processo que leva à expressão de um receptor com especificidade única em cada célula individual. Os receptores do sistema imune inato não são distribuídos de forma clonal (isto é, em todas as células de um mesmo tipo), ao passo que os receptores de antígeno do sistema imune adaptativo estão distribuídos de forma clonal em todos os linfócitos de um mesmo tipo.

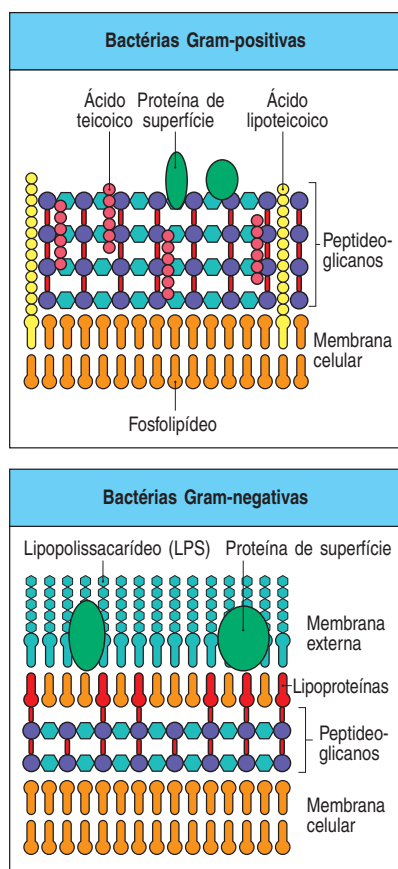


Figura 2.14 Organização da parede celular das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. As bactérias Gram-positivas (na parte superior do painel) têm uma parede celular composta por uma camada externa de uma matriz repetida de moléculas de peptidoglicanos com repetições de *N*-acetilglicosamina (hexágonos em azul-claro) e ácido *N*-acetilmurâmico (círculos roxos) tendo ligações cruzadas por pontes de peptídeos dentro de uma rede densa tridimensional. As proteínas da superfície bacteriana e outras moléculas, como o ácido teicoico, estão embutidas dentro dessa camada de peptidoglicanos, e o ácido lipoteicoico está vinculado à camada de peptidoglicanos por ligar-se diretamente às células da membrana bacteriana. A parede celular das bactérias Gram-negativas (painel inferior) é composta no seu interior por uma matriz de peptidoglicanos e no exterior por uma membrana lipídica, na qual estão embutidos proteínas e lipopolissacarídeos (LPS) característicos de bactérias Gram-negativas.

tores induz respostas muito rápidas, as quais são efetivas sem a demora imposta pela expansão clonal dos linfócitos, necessária na resposta imune adaptativa.

Os receptores de reconhecimento padrões do sistema imune inato têm várias funções diferentes. Muitos são receptores fagocíticos que estimulam a ingestão de patógenos que reconhecem. Outros são receptores quimioatraentes, os quais guiam as células para o local da infecção. A terceira função é a indução da produção de moléculas efetoras que contribuirão posteriormente na indução de receptores da imunidade inata e também na indução de proteínas que influenciam a iniciação e o amadurecimento subsequente das respostas imunes adaptativas. Nesta parte do capítulo, examinaremos primeiro as propriedades do reconhecimento de alguns receptores que se ligam diretamente aos patógenos. A seguir, focalizaremos num sistema de reconhecimento e sinalização de patógenos evolutivamente primitivo, mediado por receptores denominados receptores semelhantes ao Toll, que têm papel-chave na defesa contra infecções em plantas, insetos adultos e vertebrados, incluindo os mamíferos.

2-6 Receptores com especificidade para as moléculas dos patógenos reconhecem padrões de motivos estruturalmente repetidos

Tipicamente, os microrganismos carregam padrões repetidos na estrutura molecular de sua superfície. A parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, por exemplo, são compostas por uma matriz de proteínas, de carboidratos e de lipídeos em um respectivo arranjo, como é visto na Figura 2.14. O ácido lipoteicoico da parede celular das bactérias Gram-positivas e o lipopolissacarídeo da parede exterior das bactérias Gram-positivas são, como vimos, importantes para o reconhecimento pelo sistema imune inato. Outros componentes microbianos também têm estruturas repetidas. Os flagelos bacterianos são feitos por subunidades repetidas de proteínas, e o DNA bacteriano contém repetições não-metiladas de dinucleotídeos CpG. Os vírus quase sempre expressam RNA de dupla fita como parte de seu ciclo de vida. Essas estruturas repetidas são conhecidas comumente como **moléculas padrões associadas aos patógenos (PAMPs)**, e os receptores que as reconhecem como **receptores de reconhecimento padrão (PRRs)**.

A **lectina ligadora de manose (MBL)** é um de tais receptores, presente no plasma sanguíneo como proteína livre. Como veremos na próxima parte deste capítulo, ela pode iniciar a via lectina de ativação do complemento, mas discutiremos aqui brevemente como um bom exemplo de reconhecimento de moléculas-padrão. Como ilustrado na Figura 2.15, o reconhecimento do patógeno e a sua discriminação pela MBL deve-se ao reconhecimento de uma orientação particular de certos resíduos de açúcar, bem como espaçamento entre eles, que é encontrado somente em micróbios e não em células hospedeiras. Uma vez formado o complexo MBL-patógeno, este se liga ao fagócito, através da interação com MBL ou através dos receptores do complemento dos fagócitos, que já estão ligados aos patógenos. A consequência é a fagocitose e morte do patógeno (ver Seção 2-4) e a indução de outras respostas celulares, como a produção de quimiocinas. O revestimento da partícula ou microrganismo com proteínas que facilitem sua fagocitose é conhecido como **opsonização**, e apresentaremos outro exemplo dessa estratégia de defesa neste e em outros capítulos.

A MBL é um membro da família de proteínas colectinas, também conhecida por conter dois domínios, um semelhante ao colágeno e uma lectina (ligadora de açúcar). Outro membro dessa família são as **proteínas surfactantes A e D (SP-A e SP-D)**, as quais estão presentes nos fluidos que banham a superfície epitelial do pulmão. No pulmão, essas se ligam e cobrem a superfície do patógeno, marcando-o para a fagocitose pelo macrófago, que deixou o tecido subepitelial para entrar no alvéolo pulmonar.

Os fagócitos são, também, equipados com vários receptores de superfície celular que reconhecem diretamente a superfície do patógeno. Entre esses está o **recep-**

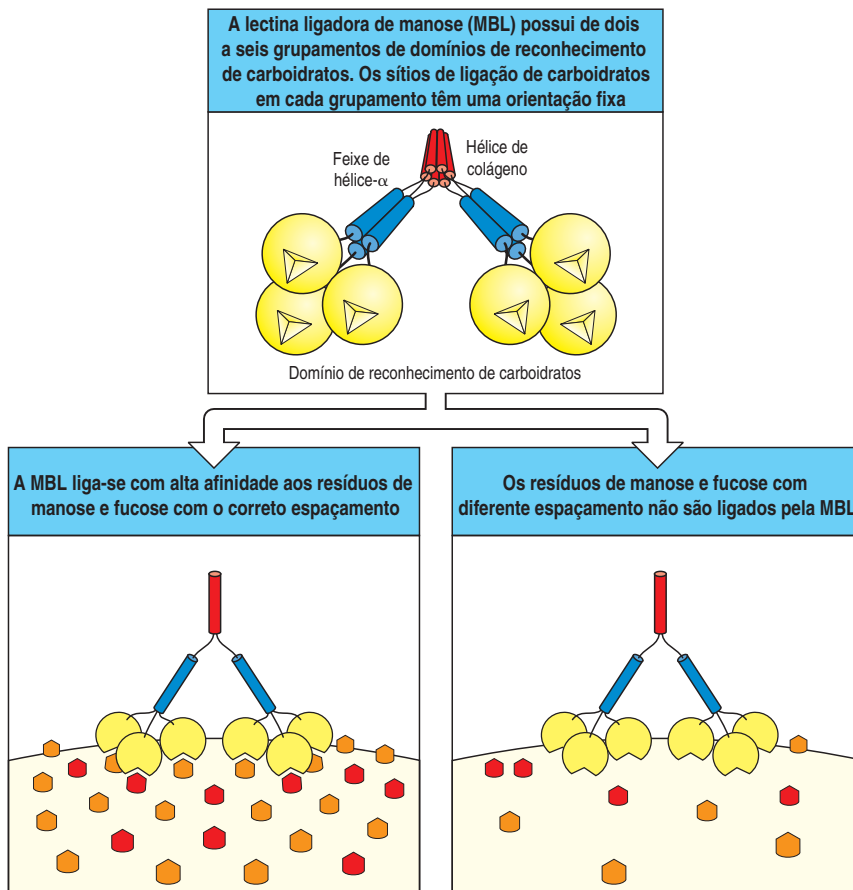


Figura 2.15 Lectina ligadora de manose reconhece a superfície bacteriana por seu particular espaçamento entre os resíduos de carboidratos. As proteínas plasmáticas lectina ligadora de manose (MBL) fazem parte de um sistema de reconhecimento do patógeno do sistema imune inato. Estas ligam-se à superfície de certas bactérias que apresentam um arranjo espacial particular de resíduos de manose ou fucose. A presença destes resíduos sozinhos não é suficiente para assegurar a ligação: a orientação do local da ligação na MBL é fixa, e somente se os resíduos de manose ou a fucose tenham um determinado espaçamento, a MBL será apta a ligar-se. Uma vez coberta com MBL, a bactéria é mais susceptível à fagocitose.

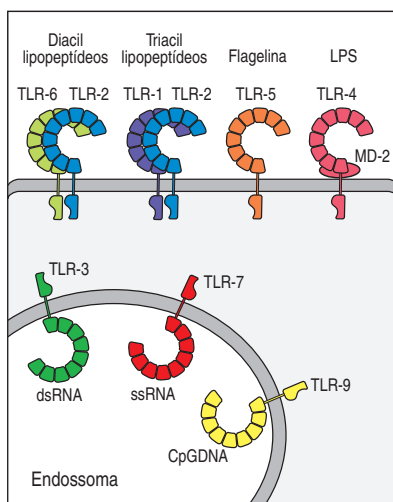
tor de manose de macrófago (ver Figura 2.8), uma lectina tipo C ligada à célula (dependente de cálcio) que se liga a certas moléculas de açúcar encontradas na superfície de muitas bactérias e de alguns vírus, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Suas propriedades de reconhecimento são muito similares às das MBLs (ver Figura 2.15) e, assim como esta, é uma molécula multidenteada com vários domínios de reconhecimento de carboidratos. Por ser um receptor transmembrânico da superfície celular, pode funcionar diretamente como um receptor de fagócitos.

O segundo grupo de receptores de fagócitos chama-se **receptores de varredura**, que reconhece vários polímeros aniônicos e lipoproteínas acetiladas de baixa densidade. Esses receptores são um grupo de moléculas estruturalmente heterogêneas, existindo em pelo menos seis distintas formas moleculares. Alguns receptores de varredura reconhecem estruturas que são protegidas pelo ácido siálico nas células normais do hospedeiro. Existem outros alvos de reconhecimento, muitos dos quais ainda precisam ser caracterizados.

Nem todos os receptores que reconhecem moléculas específicas dos patógenos são receptores fagocíticos. Normalmente os polipeptídeos bacterianos iniciam com um resíduo de metionina formilado. O receptor fMet-Leu-Phe (fMLP) dos macrófagos e neutrófilos ligam-se nesse peptídeo N-formilado. Esse receptor é um receptor quimioatraente que direciona os neutrófilos para o local da infecção. A ligação do patógeno em alguns receptores da superfície do macrófago não somente estimulam a fagocitose, mas também emitem sinais para as células iniciarem a indução da resposta imune inata. A estimulação de certos receptores pelos produtos dos patógenos, também, leva macrófagos e células dendríticas a expressarem moléculas coestimulatórias na superfície celular. A expressão dessas moléculas torna a célula capaz de agir como apresentadora de antígeno para linfócitos T, iniciando a respos-

Reconhecimento imune inato pelos receptores semelhantes ao Toll	
Receptor semelhante ao toll	Ligante
TLR-1:TLR-2 heterodímero	Peptídeo glicano Lipoproteínas Lipoarabinomano (micobactéria)
TLR-2:TLR-6 heterodímero	GPI (<i>T. cruzi</i>) Zimosan (levedura)
TLR-3	dsRNA
TLR-4 dímero (mais MD-2 e CD14)	LPS (bactéria Gram-negativa) Ácido lipoteicoico (bactérias Gram-positivas)
TLR-5	Flagelina
TLR-7	ssRNA
TLR-8	Nucleotídeos ricos em G
TLR-9	DNA CpG não-metilado

Figura 2.16 Reconhecimento imune inato pelos receptores semelhantes ao Toll. Cada um dos TLRs conhecidos reconhece um ou mais padrões moleculares de microrganismos, geralmente pela interação direta com as moléculas da superfície dos patógenos. Contudo, alguns receptores semelhantes ao Toll de proteínas formam heterodímeros (p. ex., TLR-1:TLR-2), isto não é uma regra; TLR-4, por exemplo, pode formar apenas homodímeros. GPI, glicosilfosfatidilinositol; *T. cruzi*, protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*; dsRNA, RNA de dupla fita; ssRNA, RNA de fita simples.



ta imune adaptativa. A melhor definição para vias de ativação desse tipo é iniciada através da família de receptores transmembrânicos evolutivamente conservados, chamados receptores semelhantes ao Toll que parecem funcionar exclusivamente como receptores de sinalização, os quais serão os próximos a serem descritos.

2-7 Os receptores semelhantes ao Toll são receptores de sinalização que distinguem diferentes tipos de patógenos e direcionam uma resposta imune adequada

Os **receptores semelhantes ao toll (TLRs)** de mamíferos são membros de um sistema de reconhecimento e de sinalização evolutivamente conservado, originalmente descoberto como tendo um papel no desenvolvimento embrionário da mosca-da-fruta, *Drosophila melanogaster*. Subsequentemente foi encontrado um papel na defesa contra bactérias e infecções fúngicas em insetos adultos e, agora se sabe, tem um papel-chave na resposta a infecções em plantas, insetos adultos e vertebrados, incluindo os mamíferos. O receptor que medeia essas funções em *Drosophila* é conhecido como Toll, e suas proteínas homólogas em mamíferos e em outros animais são conhecidas como receptores semelhantes ao Toll.

Existem 10 genes de TLR expressos em camundongo e humanos, e cada uma dessas 10 proteínas produzidas se dedicam ao reconhecimento de um grupo padrão de moléculas não encontradas em vertebrados. Esses padrões são característicos dos componentes dos microrganismos patogênicos em algum dos estágios da infecção. Por existirem somente 10 genes TLR funcionais, os receptores semelhantes ao Toll têm especificidade limitada comparada a receptores de antígenos do sistema imune adaptativo. Em função disso, especializaram-se em reconhecer moléculas padrões associadas aos micróbios. Apesar da pouca diversidade dos receptores semelhantes ao Toll, podem reconhecer elementos presentes na maioria dos microrganismos patogênicos, como ilustrado na Figura 2.16.

Alguns TLRs de mamíferos atuam como receptores de superfície celular, ao passo que outros atuam intracelularmente e estão localizados na membrana dos endossomos, onde existem patógenos e componentes dos patógenos que foram capturados para dentro da célula por endocitose e macropinocitose (Figura 2.17). O **TLR-4** dos macrófagos é um importante receptor semelhante ao Toll na resposta a infecções bacterianas comuns, pois em associação com CD14 – um receptor de macrófagos para lipopolissacarídeos – e MD-2 – uma outra proteína celular, sinalizam a presença de lipopolissacarídeos bacterianos. O TLR-4 também está envolvido na resposta imune de pelo menos um vírus, o vírus sincicial respiratório; contudo, a natureza exata do ligante sinalizador nesse caso ainda não é conhecida. Um outro receptor semelhante ao Toll de mamíferos é o **TLR-2**, que sinaliza a presença de diferentes grupos de constituintes bacterianos, os quais incluem o ácido lipoteicoico (LTA) de bactérias Gram-positivas e lipoproteínas de bactérias Gram-negativas; no entanto, ainda não se sabe como ocorre o reconhecimento. Os TLRs reconhecem o patógeno e estimulam respostas celulares direcionadas para o tipo de patógeno reconhecido. Por exemplo, a estimulação do **TLR-3** por dupla fita de RNA proveniente de vírus leva à produção de citocinas antivirais e interferon, como discutido mais tarde com mais detalhes neste capítulo. Os TLR-4 e TLR-2 induzem sinais similares, porém distintos. Os lipopolissacarídeos são sinalizados através do TLR-4, e os LTA, através

Figura 2.17 Localização celular dos receptores semelhantes ao Toll de mamíferos. Alguns TLRs estão localizados na superfície celular de células dendríticas e macrófagos, onde são capazes de detectar moléculas extracelulares dos patógenos. Acredita-se que os TLRs atuam como dímeros; somente esses que atuam como heterodímeros são apresentados na forma dimérica aqui. Os outros atuam como homodímeros. Os TLRs localiza-

dos intracelularmente, na parede do endossoma, podem reconhecer componentes microbianos, como DNA, que são acessíveis somente depois que o micróbio tenha sido destruído. Os diacil e triacil peptídeos reconhecidos pelos receptores heterodímeros TLR-6:TLR-2 e TLR-1:TLR-2 respectivamente, são derivados do ácido lipoteicoico da parede celular de bactérias Gram-positivas e lipoproteínas da superfície de bactérias Gram-negativas.

do TLR-2, resultando em respostas diferentes. Tanto os lipopolissacarídeos como os LTA levam à produção de $\text{TNF-}\alpha$; no entanto, os lipopolissacarídeos são, também, capazes de induzir à produção de interferon (IFN)- β .

2-8 Os efeitos do lipopolissacarídeo bacteriano nos macrófagos são mediados pela ligação do CD14 ao receptor TLR-4

O lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano é um componente da parede celular de bactérias Gram-negativas, como a *Salmonella*, que há muito tempo é conhecida como indutora de reações no hospedeiro infectado. A injeção sistêmica de LPS causa um colapso no sistema circulatório e respiratório, uma condição conhecida como **choque**. Esse dramático efeito do LPS é visto nos humanos como **choque séptico**, o qual é causado pela expressão predominante de citocinas, particularmente o $\text{TNF-}\alpha$, como resultado de uma infecção bacteriana sistêmica incontrolável, ou **septicemia**. Discutiremos a patogênese do choque séptico e veremos que essa é uma consequência indesejável entre as ações efectoras do $\text{TNF-}\alpha$ que são importantes para manter a infecção delimitada. O LPS atua através do TLR-4, e os benefícios da sinalização do TLR-4 estão claramente ilustrados em camundongos mutantes que não possuem o TLR-4 funcional. Mesmo resistentes ao choque séptico, esses camundongos são altamente sensíveis a patógenos portadores de LPS, como a *Salmonella typhimurium*, um patógeno natural de camundongos.

Os mesmos princípios são vistos em humanos infectados com *Salmonella typhi*, que causa febre tifoide. Essa bactéria invade atravessando a membrana mucosa (Figura 2.18), porém pode ser reconhecida por macrófagos e outras células fagócitas da imunidade inata por expressar LPS e flagelina, as quais permitem a ativação de dois TLRs da superfície celular – TLR-4 e **TLR-5** (ver Figura 2.16), os quais levam à produção de $\text{TNF-}\alpha$. Dessa forma, a infecção sistêmica por *S. typhi* é capaz de causar choque sistêmico em humanos pelos mesmos mecanismos que a *S. typhimurium* provoca em camundongo, pela indução da produção sistêmica de $\text{TNF-}\alpha$.

Contudo, a *S. typhi*, em comum com várias bactérias patogênicas, expressa o chamado sistema de secreção tipo III, um micro-homólogo de uma seringa, a qual habilita a bactéria a secretar moléculas diretamente através da membrana celular das células de mamíferos para dentro do citosol. Usando esse sistema de secreção tipo III, a *S. typhi* é capaz de transferir moléculas proteolíticas para dentro do citosol dos macrófagos, que inibem o caminho de sinalização que leva à produção de $\text{TNF-}\alpha$. Esse pode ser o mecanismo desenvolvido pela bactéria para tornar a resposta imune inata menos efetiva.

O TLR-4 sozinho não pode reconhecer o LPS. Duas outras proteínas de superfície celular, a CD14 e a MD-2, são necessárias. A CD14 liga-se ao LPS e acredita-se que o complexo CD14:LPS é o efetivo ligante do TLR-4, embora esta ligação direta com o TLR-4 ainda deva ser demonstrada. Inicialmente, o MD-2 liga-se ao TLR-4 dentro da célula e é necessário para o direcionamento do TLR-4 para a superfície e seu reconhecimento pelo LPS. Quando o complexo TLR-4:MD-2 interage com a LPS ligada ao CD14, este manda um sinal para o núcleo da célula que ativa o fator de transcrição **NF κ B** (Figura 2.19). Descreveremos o caminho de sinalização usado pelos TLRs com mais detalhes no capítulo 6.

Esse caminho de sinalização do NF κ B foi primeiramente descoberto como o caminho usado pelos receptores do Toll para determinar o padrão dorsoventral do corpo durante a embriogênese das moscas-das-frutas, e muitas vezes referenciado como caminho do Toll. Nas moscas adultas, o mesmo caminho leva à formação de um peptídeo antimicrobiano em resposta a infecções. Essencialmente, o mesmo caminho de sinalização é usado por todos os TLRs em sua indução da resposta imune inata em vertebrados, e um caminho similar é usado em plantas na defesa contra vírus e outros patógenos de plantas. Contudo, o caminho do Toll é

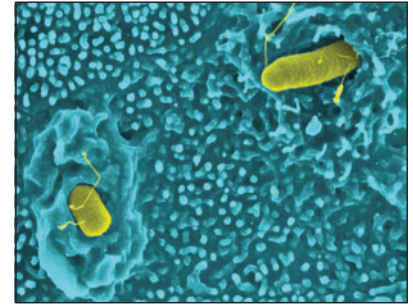


Figura 2.18 Certos patógenos podem invadir o organismo diretamente pelo epitélio intestinal ou outro epitélio interno. Nesta fotografia, é apresentado o caso da *Salmonella typhi*, que causa a febre tifoide, mostrando aqui o processo de migração através do epitélio intestinal. As proteínas dos flagelos são reconhecidas pelos receptores semelhantes ao Toll dos macrófagos e das células dendríticas no tecido subjacente. Isto provoca uma resposta imune inata que auxilia no controle da infecção. (Fotografia cortesia de J. Galan.)

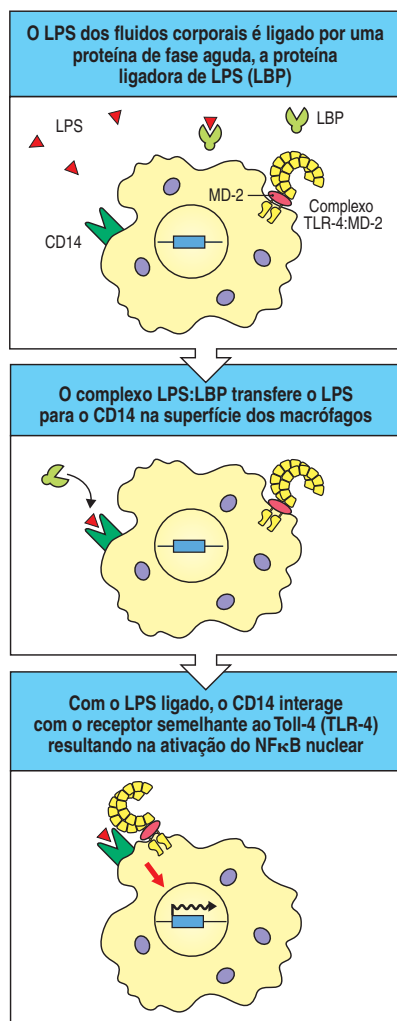


Figura 2.19 Os lipopolissacarídeos bacterianos sinalizam por meio do receptor semelhante ao Toll TLR-4 para ativar o fator de transcrição NFκB. No plasma, o LPS é ligado à proteína ligadora de LPS solúvel (LBP), a qual leva o LPS ligado para a proteína periférica de membrana glicosilfosfatidilinositol (GPI), amarrado à proteína de membrana periférica CD14. Esse complexo LPS:CD14 ativa a sinalização da proteína de membrana TLR-4, a qual é complexada à proteína MD-2, para o núcleo, ativando o fator de transcrição NFκB, o qual, por sua vez, ativa os genes que codificam as proteínas envolvidas na defesa contra a infecção.

um caminho de sinalização conservado que parece ser usado na imunidade inata da maioria, se não em todos, dos organismos multicelulares.

2-9 As proteínas NOD atuam como sensores intracelulares de infecções bacterianas

Os TLRs estão localizados nas membranas celulares; tanto na superfície celular como nas vesículas intracelulares. Outras proteínas, que possuem traços semelhantes de seus ligantes aos domínios de ligação dos TLRs, estão presentes no citoplasma das células e são capazes de ligar-se a produtos microbianos e ativar o NFκB, o qual inicia o mesmo processo inflamatório como os TLRs (Figura 2.20). Essas proteínas são denominadas **NOD1** e **NOD2**, pois como os ligantes dos domínios de ligação, elas contêm domínios de oligomerização de ligação de nucleotídeos (NOD). Elas, também, apresentam domínios de proteínas que recrutam caspases, uma família de proteases intracelulares; dessa forma, os genes que codificam as proteínas NOD são referidos como membros da família dos genes CARD-NOD1, sendo codificados por CARD4 e NOD2 por CARD15.

As proteínas NOD reconhecem fragmentos de proteoglicanos da parede celular de bactérias. NOD1 liga-se ao ácido diaminopimélico γ-glutamínico (iE-DAP), um produto da decomposição dos proteoglicanos das bactérias Gram-negativas e NOD2 liga-se ao dipeptídeo muramyl, o qual está presente nos proteoglicanos das bactérias Gram-positivas e negativas. Além disso, NOD2 é capaz de atuar como um sensor geral de infecção bacteriana, e NOD1 é mais limitado em perceber a presença de bactérias Gram-negativas. De acordo com esses papéis, as proteínas NOD são expressas em células que, rotineiramente, são expostas a bactérias, isto é, em células epiteliais que formam uma barreira que as bactérias devem atravessar para estabelecer uma infecção no corpo, e em macrófagos e células dendríticas, que ingerem as bactérias que entraram no organismo. Como os macrófagos e as células dendríticas também expressam TLRs que podem reconhecer proteoglicanos bacterianos, nessas células os sinais do NOD1 e NOD2 atuam em conjunto com os sinais dos TLRs. Nas células epiteliais, contudo, a expressão dos TLRs é pouca ou ausente, e nessas células, NOD1 é um importante ativador da resposta imune inata. NOD2 parece ter um papel mais especializado, sendo fortemente expresso nas células de Paneth do intestino, onde induz a expressão de um potente peptídeo antimicrobiano, as α-defensinas.

2-10 A ativação dos receptores semelhantes ao Toll e proteínas NOD disparam a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas coestimulatórias

Nos humanos e em todos os outros vertebrados investigados, a ativação do NFκB pela via do Toll e NOD leva à produção de vários mediadores importantes da imunidade inata, como as citocinas (Figura 2.21) e as quimiocinas (ver Figura 2.46). (Os apêndices III e IV apresentam uma lista de detalhes desses importantes mediadores.) A via também leva à expressão na superfície celular de **moléculas co-estimulatórias** que são essenciais para a indução da resposta imune adaptativa. Essas proteínas, chamadas **B7.1 (CD80)** e **B7.2 (CD86)**, são produzidas pelos macrófagos e pelas células dendríticas em resposta à sinalização da LPS através do TLR-4 (Figura 2.22). Estas são aquelas proteínas, juntas com os peptídeos bacterianos antigênicos, apresentadas pelas proteínas do MHC de classe II de células dendríticas e macrófagos (ver Seção 1-18), que ativam células T CD4 virgens (Figura 2.23). Essas células, por sua vez, necessitam iniciar a maior parte da resposta imune adaptativa. Para encontrar uma célula T CD4 virgem, a célula dendrítica apresentadora de antígeno deve migrar para um linfonodo próximo, por onde passam células T virgens circulantes, e essa migração é estimulada por citocinas como o TNF-α, o qual é também induzido

Figura 2.20 Ambos ligadores de membrana e proteínas intracelulares atuam como sensores, reconhecendo proteoglicanos bacterianos e ativando NFκB para induzir a expressão de genes pró-inflamatórios. Os TLRs da superfície celular são capazes de ligar componentes microbianos – no caso do TLR-2, esses são proteoglicanos da parede celular bacteriana. Ligando proteoglicanos bacterianos no TLR-2 é sinalizado para a célula via a proteína adaptadora MyD88,

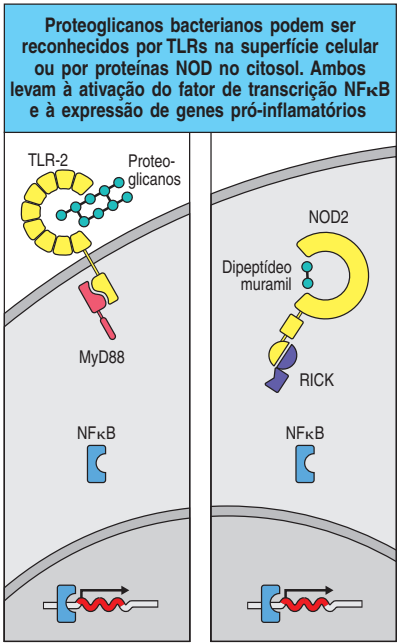
levando à ativação do fator de transcrição NFκB e sua translocação para dentro do núcleo para induzir a expressão de genes pró-inflamatórios. A degradação de proteoglicanos bacterianos produz o dipeptídeo muramilo, o ligante dos sensores intracelulares dos componentes bacterianos, NOD2. Através da proteína quinase adaptadora RICK (receptor-serina interator-treonina quinase), NOD2 é capaz de ativar NFκB, o qual induz alguns genes pró-inflamatórios, como TLR-2.

pela sinalização do TLR-4. Assim, a ativação da imunidade adaptativa depende das moléculas induzidas como consequência do reconhecimento do patógeno pela imunidade inata.

Substâncias como os LPS, que induzem atividades coestimulatórias, têm sido usadas há anos em misturas que são injetadas com antígenos proteicos para aumentar sua imunogenicidade. Essas substâncias são conhecidas como **adjuvantes** (ver Apêndice I, Seção A-4) e empiricamente se constatou que os melhores adjuvantes contêm componentes bacterianos. A variação dos componentes microbianos (ver Figura 2.16) pode induzir macrófagos e células dendríticas do tecido para expressar moléculas coestimulatórias e citocinas. O perfil exato de citocinas produzidas pelos macrófagos e pelas células dendríticas varia de acordo com os receptores estimulados. Como veremos nos capítulos 8 e 10, as citocinas secretadas vão influenciar nas características funcionais da resposta imune adaptativa que se desenvolverá. Dessa forma, a habilidade do sistema imune inato de discriminar entre diferentes tipos de patógenos é usada para garantir um tipo apropriado de resposta imune adaptativa.

Resumo

O sistema imune inato usa vários receptores diferentes para reconhecer e responder aos patógenos. Aqueles que reconhecem diretamente a superfície do patógeno, frequentemente ligam-se em padrões repetidos, por exemplo, os carboidratos



Citocinas secretadas pelos macrófagos e células dendríticas			
Citocina	Principal produtor	Alvo de ação	Efeito
IL-1	Macrófagos Queratinócitos	Linfócitos	Aumento da resposta
		Fígado	Induz a secreção de proteínas de fase aguda
IL-6	Macrófagos Células dendríticas	Linfócitos	Aumento da resposta
		Fígado	Induz a secreção de proteínas de fase aguda
CXCL8 (IL-8)	Macrófagos Células dendríticas	Fagócitos	Quimioatraente para neutrófilos
IL-12	Macrófagos Células dendríticas	Células T virgens	Direciona a resposta imune para o tipo TH1, pró-inflamatória, secreção de citocinas
TNF-α	Macrófagos Células dendríticas	Endotélio vascular	Induz mudanças no endotélio vascular (expressão de moléculas de adesão [selectinas E e P], mudanças nas junções célula-célula com aumento da perda de fluidos e coagulação sanguínea local)

Figura 2.21 Citocinas importantes secretadas pelos macrófagos em resposta aos produtos bacterianos incluem IL-1β, IL-6, CXCL8, IL-12 e TNF-α. O TNF-α é um indutor da resposta inflamatória local que auxilia a conter a infecção. Ele também exerce efeitos sistêmicos, muitos dos quais são prejudiciais (ver Seção 2-27). A quimiocina CXCL8 também está envolvida na resposta inflamatória local, auxiliando a atrair os neutrófilos para o local da infecção. IL-1β, IL-6 e TNF-α desempenham um papel crucial na indução da resposta de fase aguda no fígado (ver Seção 2-28) e induzem febre, o que favorece de várias maneiras a defesa efetiva do hospedeiro. A IL-12 ativa as células NK da resposta imune inata e favorece a diferenciação das células T CD4 na subpopulação TH1 durante a resposta imune adaptativa.

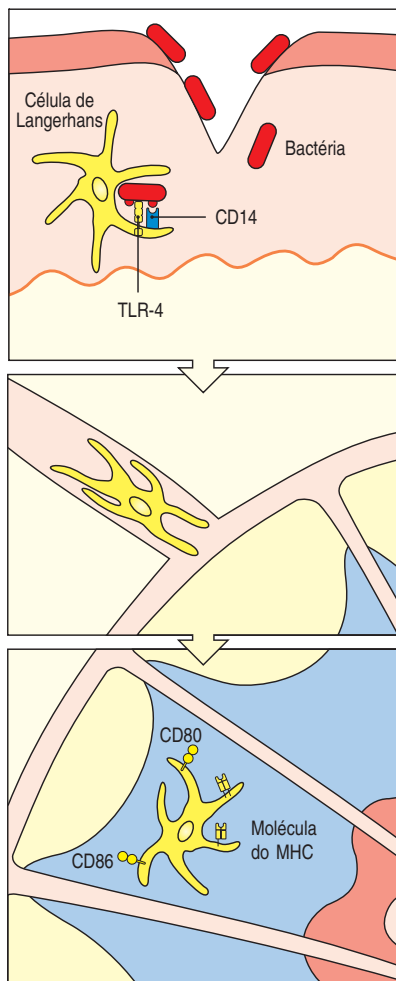
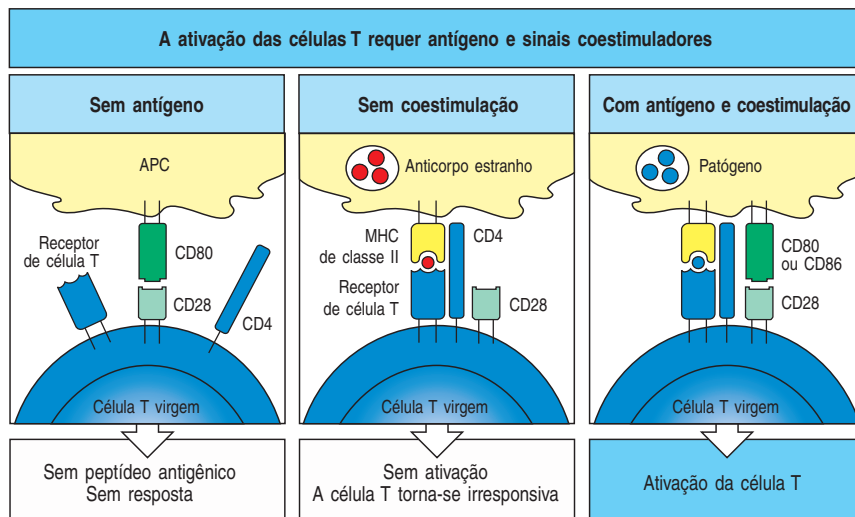


Figura 2.22 O LPS bacteriano induz mudanças nas células de Langerhans, estimulando-as a migrar e a iniciar a imunidade adaptativa contra a infecção pela ativação das células T CD4. As células de Langerhans são células dendríticas imaturas localizadas na pele. No caso de uma infecção bacteriana, elas são ativadas pelos LPS através da via de sinalização dos TLR. Isso induz dois tipos de mudanças nas células de Langerhans. A primeira é a mudança no comportamento e na localização. Elas tornam-se células migradoras ativadas nos vasos linfáticos aferentes e eventualmente maturam em células dendríticas nos

nodos linfáticos regionais. A segunda mudança é a drástica alteração nas suas moléculas de superfície. As células de Langerhans em repouso, da epiderme, são altamente fagocíticas e macropinocíticas, mas não possuem a capacidade de ativar linfócitos T. As células dendríticas maduras dos linfonodos perdem a capacidade de capturar antígeno, mas tornam-se capazes de estimular células T, aumentando os níveis da expressão de moléculas MHC e da expressão de moléculas coestimuladoras apropriadas CD80 (B7.1) e CD86 (B7.2).

e os lipídeos, característicos da superfície microbiana, mas não são encontrados nas células hospedeiras. Alguns desses receptores, como os receptores de manose de macrófago, estimulam diretamente a fagocitose, ao passo que outros são produzidos como moléculas secretoras que promovem a fagocitose do patógeno por opsonização ou por ativação do complemento, que veremos na próxima parte deste capítulo. Os receptores do sistema imune inato que reconhecem patógenos têm, também, um importante papel na sinalização das respostas inatas induzidas que são responsáveis pela inflamação local, o recrutamento de novas células efetoras, a contenção da infecção no local e o início da resposta imune adaptativa. Alguns sinais podem ser transmitidos através da família de receptores de sinalização, conhecida como receptores semelhantes ao Toll (TLRs), que tem sido altamente conservado evolutivamente através do tempo e serve para ativar a defesa do hospedeiro através de vias de sinalização que funcionam na maioria dos organismos multicelulares. Nos vertebrados, os TLRs também têm um papel-chave em permitir o início da imunidade adaptativa. O TLR-4 detecta a presença das bactérias Gram-negativas através de sua associação com a proteína de membrana periférica CD14, a qual é um receptor de LPS bacteriana. Outros TLRs respondem a outras moléculas padrões encontradas fora ou dentro dos patógenos. Os TLRs ativam a transcrição do fator NF κ B, o qual induz a transcrição de uma variedade de genes, incluindo os das citocinas, quimiocinas e moléculas coestimulatórias, que têm um papel essencial em direcionar mais tarde o curso da resposta imune adaptativa durante a infecção. Enquanto os TLRs reconhecem a presença de bactérias e outros micróbios fora da célula, proteínas citoplasmáticas, as proteínas NOD, detectam produtos bacterianos similares dentro do citoplasma da célula, ativando a mesma via do NF κ B.

Figura 2.23 Para que as células T virgens sejam ativadas pelo antígeno, este deve ser apresentado por uma célula apresentadora de antígeno que também expresse as moléculas coestimuladoras. O antígeno é reconhecido pelo receptor de célula T na forma de um peptídeo ligado a uma molécula do MHC em uma célula apresentadora de antígeno (APC), tais como macrófagos ou células dendríticas. Entretanto, a célula T somente será ativada se a célula apresentadora de antígeno também expressar as moléculas coestimuladoras CD80 ou CD86.



O sistema do complemento e a imunidade inata

O **complemento** foi descoberto por **Jules Bordet** há muitos anos, como um componente termolábil do plasma normal que aumenta a opsonização e morte de bactérias pelos anticorpos. Foi dito que essa atividade “complementa” a atividade antibacteriana dos anticorpos; por isso, o nome. Contudo, descoberto primeiramente como uma arma efetora da resposta dos anticorpos, o complemento pode, também, ser ativado precocemente nas infecções ainda na ausência dos anticorpos. De fato, agora parece claro que o complemento primeiramente evoluiu como parte do sistema imune inato, onde continua tendo um importante papel de revestir os patógenos, facilitando sua destruição.

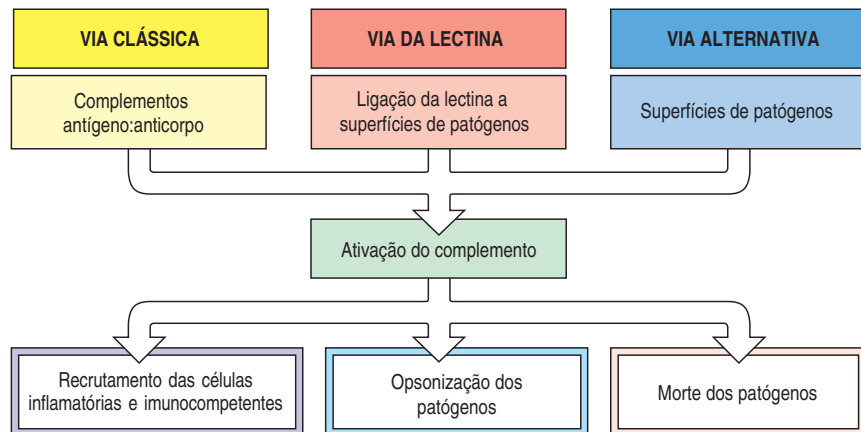
2-11 O complemento é um sistema de proteínas do plasma que é ativado pela presença do patógeno

O **sistema do complemento** é formado por um grande número de diferentes proteínas do plasma que interagem umas com as outras para opsonização do patógeno e para induzir uma série de respostas inflamatórias que ajudam no combate da infecção. Uma característica do sistema é que várias proteínas do complemento são proteases que se tornam ativadas somente após a quebra, geralmente, por outra protease específica. Na sua forma inativa, algumas enzimas são chamadas de pró-enzimas ou **zimógenos** e foram encontradas primeiramente no intestino. A enzima digestiva pepsina, por exemplo, é estocada dentro da célula e secretada como um precursor inativo, pepsinogênio, o qual é apenas quebrado em pepsina no ambiente ácido do estômago. A vantagem para o hospedeiro de não ser autodigerido é óbvia.

No sistema do complemento, os precursores zimógenos estão amplamente distribuídos através dos fluidos corporais e dos tecidos. Nos locais de infecção, eles são ativados e induzem uma série de potentes eventos inflamatórios. O sistema do complemento é ativado por meio de uma cascata enzimática. Nessa cascata, uma enzima ativa do complemento, gerada pela clivagem do seu precursor zimógeno, cliva seu substrato, outro zimógeno do complemento, em sua forma enzimaticamente ativa. Esse, por sua vez, cliva e ativa o próximo zimógeno da via do complemento. Dessa forma, a ativação de um pequeno número de proteínas do complemento no início da via é imensamente amplificada por cada reação enzimática sucessiva, resultando na rápida geração de uma grande reposta desproporcional do complemento. Como esperado, há muitos mecanismos reguladores para impedir a ativação descontrolada do complemento. O sistema de coagulação do complemento é um outro exemplo de uma cascata enzimática induzida. Nesse caso, um pequeno dano na parede dos vasos sanguíneos pode levar ao desenvolvimento de um grande trombo.

O local chave para a ativação da via do complemento é a superfície do patógeno e existem três vias distintas de ativação do complemento (Figura 2.24). Essas vias dependem de diferentes moléculas para seu início, porém convergem para a geração do mesmo grupo de proteínas efetoras do complemento. Existem, também, três maneiras pelas quais o sistema do complemento protege contra a infecção (ver Figura 2.24). Na primeira, gera um grande número de proteínas do complemento ativadas que se ligam covalentemente ao patógeno, opsonizando-o para ser englobado pelos fagócitos portadores de receptores do complemento. Na segunda, pequenos fragmentos de proteínas do complemento atuam como quimioatraentes para recrutar mais fagócitos para o local da ativação do complemento e também para ativar os fagócitos. Na terceira, os componentes finais da via do complemento causam lesões em certas bactérias pela criação de poros na membrana bacteriana.

Figura 2.24 Diagrama esquemático da cascata do complemento. Existem três vias de ativação do complemento. Uma é a via clássica, que é ativada pela ligação do componente do complemento C1q com os anticorpos complexado ao antígeno pela ligação direta do C1q à superfície do patógeno ou da ligação do C1q a proteína C reativa ligada ao patógeno. A segunda é a via da MB-lectina, ativada pela lectina ligadora de manose (MBL) ou por proteínas ficolinas, um constituinte normal do soro que se liga a algumas bactérias encapsuladas. A terceira é a via alternativa, ativada diretamente sobre as superfícies dos patógenos. Todas elas produzem uma atividade enzimática crucial que, por sua vez, gera as moléculas efetoras do complemento. As três consequências principais da ativação do complemento são a opsonização dos patógenos, o recrutamento de células inflamatórias e a morte direta dos patógenos.



Além do efeito direto de eliminar o microrganismo infeccioso do complemento, ele também tem um importante papel na ativação do sistema imune adaptativo. Em parte, isso é uma consequência da opsonização, que apresenta antígenos celulares aos receptores do complemento que aumentam a captação de antígenos encapsados pelo complemento e a apresentação desses antígenos para o sistema imune adaptativo. Além disso, como veremos no capítulo 9, os receptores dos linfócitos B para proteínas do complemento que atuam como coestimuladores aumentam a resposta das células B para antígenos cobertos pelo complemento.

O complemento não é ativado somente por organismos infecciosos. Células mortas, como essas dos locais lesados pela isquemia (lesão no tecido causada pela falta de oxigênio), podem disparar a ativação do complemento. Como as partículas cobertas pelo complemento são mais eficientemente fagocitadas pelos fagócitos, o complemento é importante no eficiente descarte de células mortas, lesadas ou apoptóticas e em fazer proteção contra o desenvolvimento da autoimunidade, ataque aos antígenos próprios do corpo pelo sistema imune.

2-12 O complemento interage com patógenos, marcando-os para a destruição pelos fagócitos

Na fase precoce da infecção, a cascata do complemento pode ser ativada na superfície do patógeno a partir de uma ou mais das três vias mostradas na Figura 2.25. A **via clássica** é identificada pela ligação de C1q, a primeira proteína da cascata do complemento, na superfície do patógeno. C1q pode ligar a superfície do patógeno em uma das três vias. Pode ligar diretamente nos componentes da superfície de algumas bactérias, incluindo certas proteínas da parede celular das bactérias e estruturas com superfície polianiónicas, como o ácido lipoteicoico de bactérias Gram-positivas. Segundo, a C1q se liga à proteína C reativa, a proteína de fase aguda do plasma humano que se liga aos resíduos de fosfocolina dos polissacarídeos bacterianos, como o polissacarídeo C do pneumococo, daí o nome de proteína C reativa. Discutiremos as proteínas de fase aguda da indução precoce da resposta imune mais tarde neste capítulo. Terceiro, C1q é a ligação chave entre o mecanismo efetor da imunidade inata e adaptativa pela ligação aos complexos antígeno:anticorpo. A **via da lectina** é iniciada pela ligação de proteínas ligadoras de carboidratos ao arranjo de carboidratos da superfície dos patógenos. Essa proteína ligadora de carboidratos inclui a lectina MBL, a qual se liga a carboidratos que contêm manose de vírus e bactérias, como descrito na seção 2.6, e as ficolinas, os quais se ligam ao N-acetilglicosamina presente na superfície de alguns patógenos. Finalmente, a **via alternativa** de ativação do complemento pode ser iniciada pela ligação espontânea de componente do complemento C3 ativado do plasma à superfície de um patógeno.

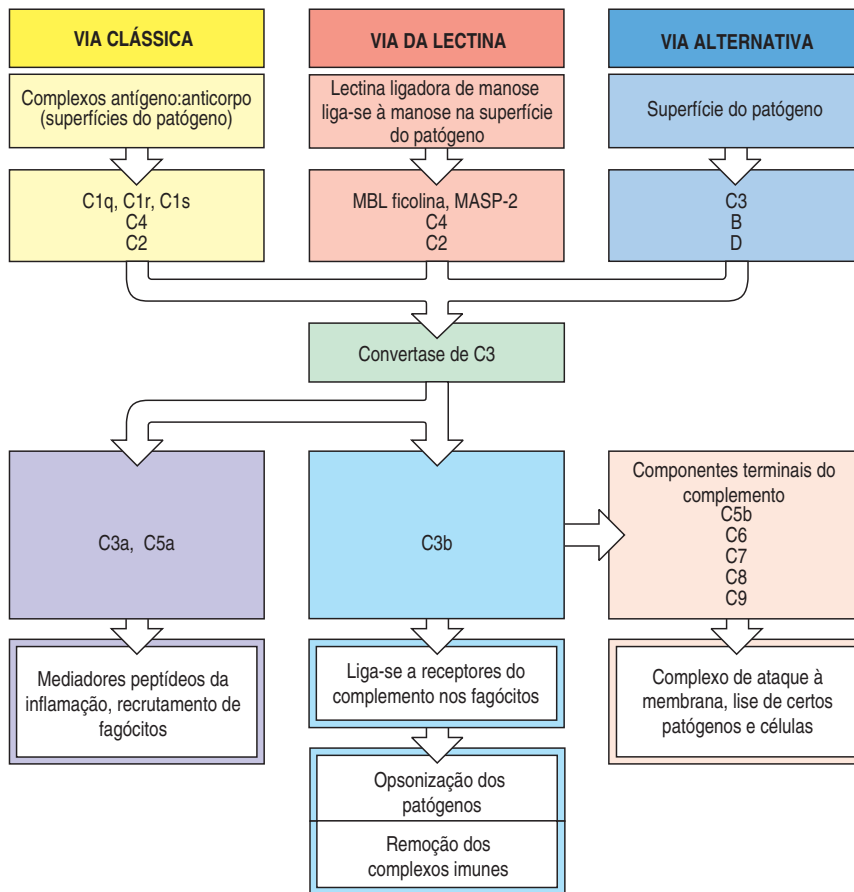


Figura 2.25 Resumo dos principais componentes e ações efetoras do complemento. Os eventos iniciais de todas as três vias de ativação do complemento envolvem uma série de reações de clivagem, culminando na formação de uma atividade enzimática denominada C3 convertase, que cliva o componente do complemento C3 em C3b e C3a. A produção da atividade da C3 convertase é o ponto em que as três vias convergem, e as funções efetoras do complemento são produzidas. O C3b liga-se covalentemente à membrana e opsoniza a bactéria, permitindo a internalização pelos fagócitos. O C3a é um peptídeo mediador da inflamação local. O C5a e o C5b são produzidos pela clivagem de C5b pela convertase C5 formada pela ligação do C3b à convertase C3 (não mostrado). O C5a é também um poderoso peptídeo mediador da inflamação. O C5b ativa os eventos tardios em que os componentes terminais do complemento se reúnem em um complexo de ataque à membrana que pode danificar a membrana de certos patógenos.

Em cada via, a sequência da reação gera uma protease chamada **C3 convertase**. Essa reação é conhecida como evento “precoce” da ativação do complemento e consiste em uma cascata de ativação enzimática nos quais os zimógenos inativos do complemento são sucessivamente clivados para produzir dois fragmentos, o maior deles uma serina-protease ativa. A protease ativa é retida na superfície do patógeno e assegura que o próximo zimógeno do complemento da via também seja clivado e ativado na superfície do patógeno. Em contraste, o fragmento peptídeo menor é liberado do sítio da reação e pode atuar como mediador solúvel da reação.

As convertases de C3 formadas por esse evento precoce de ativação do complemento são ligadas covalentemente na superfície do patógeno. Ali elas clivam a C3 para gerar grande quantidade de **C3b**, a principal molécula efetora do sistema do complemento, e C3a, um peptídeo mediador da inflamação. A molécula de C3b atua como opsonina; ligando-se covalentemente ao patógeno e, por meio disso, marcando-o para a destruição por fagócitos equipados com receptores para C3b. C3b também se liga à convertase de C3 para formar a **convertase C5**, que produz o mais importante e mais potente peptídeo inflamatório, **C5a**, bem como um grande fragmento ativo, **C5b**, que inicia os eventos “tardios” da ativação do complemento. Esses compreendem uma sequência de reações de polimerização na qual um grupo de proteínas do complemento conhecidas como componentes terminais de interação para formar o **complexo de ataque à membrana**, o qual cria poros na membrana celular de certos patógenos que pode levar à sua morte.

A nomenclatura das proteínas do complemento é frequentemente um obstáculo para o entendimento do sistema. Antes de discutir a cascata do complemento com mais detalhe, explicaremos os seus nomes. Todos os componentes da via clássica do complemento e do complexo de ataque à membrana são designados com a le-

Classes funcionais de proteínas no sistema do complemento	
Ligação ao complexo antígeno:anticorpo e superfície do patógeno	C1q
Ligação à manose nas bactérias	MBL
Enzimas ativadoras	C1r C1s C2a Bb D MASP-2
Proteínas ligantes de membrana e opsoninas	C4b C3b
Mediadores peptídeos da inflamação	C5a C3a C4a
Proteínas de ataque à membrana	C5b C6 C7 C8 C9
Receptores do complemento	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Proteínas reguladoras do complemento	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

Figura 2.26 Classes funcionais de proteínas no sistema do complemento.

tra C, seguidos de um número. Os componentes nativos têm uma designação numérica simples, por exemplo, C1 e C2, porém infelizmente os componentes foram numerados de acordo com a ordem de sua descoberta em vez de na sequência da reação. A sequência da reação é C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 e C9. Os produtos da reação de clivagem são designados por letras minúsculas adicionais, os fragmentos maiores são designados b, e os, menores, a; como, por exemplo, C4 é clivado em C4b, o maior fragmento de C4 que se liga covalentemente à superfície do patógeno, e C4a, o menor fragmento com fraca propriedade pró-inflamatória. Existe uma exceção para essa regra de nomenclatura. Para C2, o maior fragmento foi originalmente nomeado C2a, e é esse maior componente C2a que contém a atividade enzimática. Os componentes da via alternativa do complemento, em vez de serem numerados, são designados por diferentes letras maiúsculas, por exemplo, fator B e fator D. Assim como na via clássica, seu produtos clivados são designados pela adição das letras minúsculas a e b; assim, o fragmento maior de B é chamado de Bb, e o menor fragmento, de Ba.

Finalmente, na via da lectina, a primeira enzima a ser ativada é conhecida como serina-protease de união à manose associada a lectinas, **MASP-1** e **MASP-2**, após as quais a via é essencialmente a mesma da via clássica. Os componentes do complemento ativados são frequentemente designados por uma linha horizontal, por exemplo, C2a; contudo, não usaremos essa convenção.

A formação da atividade de convertase de C3 é fundamental para a ativação do complemento, levando à produção da principal molécula efetora, e iniciando os últimos eventos. Nas vias clássicas e da lectina, a convertase de C3 é formada a partir de C4b ligado à membrana e complexado com C2a, designado C4b2a. Na via alternativa, uma convertase de C3 homóloga é formada da C3b ligada à membrana complexada com Bb, C3bBb. A via alternativa pode atuar como uma alça de amplificação de todas essas vias, por que ela é iniciada pela ligação de C3b.

Está claro que a via leva a uma potente inflamação e a efeitos destrutivos – e que tem uma série de passos de amplificação – é potencialmente perigosa e deve ser, portanto, fortemente regulada. Uma importante proteção é que a chave de ativação dos componentes do complemento são rapidamente inativados, a menos que se unam à superfície do patógeno em que a sua ativação foi iniciada. Existem, também, vários pontos na via nos quais proteínas reguladoras atuam nos componentes do complemento prevenindo a ativação inadvertida do complemento na superfície das células do hospedeiro, protegendo-o de um dano acidental. Retornaremos a esses mecanismos de regulação posteriormente.

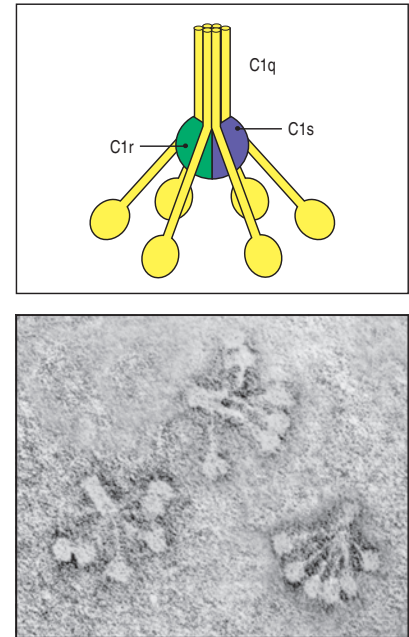
Introduzimos todos os componentes relevantes do complemento e estamos prontos para uma explicação mais detalhada de suas funções. Para auxiliar na distinção dos diferentes componentes de acordo com sua função, utilizaremos um código de cores nesta parte do capítulo, introduzido na Figura 2.26, na qual todos os componentes do complemento estão agrupados pela sua função.

2-13 A via clássica é iniciada pela ativação do complexo C1

A via clássica tem um papel, tanto na imunidade inata como na adaptativa. Como veremos no capítulo 9, o primeiro componente dessa via, C1q, faz uma conexão entre a resposta imune humoral e o sistema do complemento por formar um complexo de anticorpos com o antígeno. Contudo, a via clássica pode ser também ativada durante a resposta imune inata. Os anticorpos chamados **anticorpos naturais** são produzidos pelo sistema imune na aparente ausência de qualquer infecção. Eles têm uma vasta especificidade por antígenos próprios e microbianos, podem reagir com vários patógenos e, como na imunidade adaptativa, podem ativar o complemento através da ligação de C1q. Descreveremos os anticorpos naturais e a especificidade desse subgrupo de linfócitos, que os produzem, com mais detalhe na Seção 2.34. É importante lembrar que a maioria dos anticorpos

Figura 2.27 A primeira proteína na via clássica de ativação do complemento é C1, que é um complexo de C1q, C1r e C1s. C1q é composta de seis subunidades idênticas com cabeças globulares e longas caudas semelhantes ao colágeno e tem sido descrita como um buquê de tulipas. As caudas se ligam em duas moléculas, cada uma no C1r e C1s, para formar

o complexo C1 C1q:C1r₂:C1s₂. As cabeças ligam-se à região constante das moléculas de imunoglobulina ou diretamente na superfície do patógeno, causando mudanças conformacionais em C1r, o qual cliva e ativa o zimógeno C1s. (Fotografia [x 500.000] cortesia de K. B. M. Reid.)



naturais são produzidos da classe conhecida como IgM, e que essa classe é a mais eficiente para a ligação do C1q; dessa forma, os anticorpos naturais proporcionam um recurso necessário para a ativação do complemento ser direcionada à superfície do patógeno imediatamente no início da infecção.

A função adicional de C1q na imunidade inata é poder ligar-se diretamente na superfície de certos patógenos e então disparar a ativação do complemento na ausência de anticorpos. Ele pode, por exemplo, ligar-se à proteína C reativa amarrada às fosfocolinas das bactérias. Contudo, a ativação de C1 pelos anticorpos naturais e diretamente na superfície do patógeno representa uma importante arma humoral da imunidade inata.

C1q faz parte do **complexo C1**, o qual compreende uma molécula de C1q ligada a cada duas de zimógenos C1r e C1s. C1q, por si só, é um hexâmero, em que cada subunidade é um trímero, formando um domínio globular com uma cauda tripla helicoidal semelhante ao colágeno. No hexâmero de C1q, as seis cabeças globulares são ligadas juntas com a calda semelhante ao colágeno, a qual circunda o complexo (C1r:C1s)₂ (Figura 2.27). A ligação de mais de uma cabeça de C1q à superfície do patógeno ou na região constante dos anticorpos, conhecida como região Fc, no complexo imune de antígeno e anticorpo, causa mudanças conformacionais no complexo (C1r:C1s)₂, o qual leva à ativação da enzima com atividade autocatalítica C1r. A forma ativa de C1r então cliva essa associação a C1s, gerando uma serina protease ativa.

Uma vez ativada, a enzima C1s atua com os próximos dois componentes da via clássica, clivando C4 e então C2 para gerar dois grandes fragmentos C4b e C2a, os quais juntos formam a convertase de C3 da via clássica. No primeiro passo, C1s cliva C4 para produzir C4b, o qual pode ligar covalentemente à superfície do patógeno. A molécula de C4b unida covalentemente liga uma molécula de C2, tornando-a suscetível à clivagem pelo C1s. O C1s cliva C2 para produzir o fragmento grande C2a, o qual é, por sua vez, uma protease de serina. C4b2a, o complexo de C4b com a protease ativa de serina C2a, permanece ligado covalentemente à superfície do patógeno como a convertase de C3 da via clássica. Sua mais importante atividade é a quebra de um grande número de moléculas de C3 para produzir moléculas de C3b que cobrem a superfície do patógeno. Ao mesmo tempo, outro produto de clivagem, o C3a, inicia uma resposta inflamatória local. Essa reação, a qual compreende a ativação da via clássica do complemento, é apresentada de forma esquemática na Figura 2.28; proteínas envolvidas e suas formas ativas são listadas na Figura 2.29.

2-14 A via da lectina é homologa à via clássica

A via da lectina usa proteínas muito similares a C1q para ativar a cascata do complemento. Uma dessas proteínas é uma lectina ligadora de manose (MBL), introduzida anteriormente. Ligando-se especificamente aos resíduos de manose e a certos açúcares que estão presentes na superfície de muitos patógenos em padrões que permitem sua ligação, como mostrado na Figura 2.15. Nas células de vertebrados, contudo, a manose é convertida por outro grupo de açúcares, especialmente pelo ácido siálico. Contudo, a MBL é capaz de iniciar a ativação do complemento por ligar-se à superfície do patógeno, ao passo que não se torna ativada

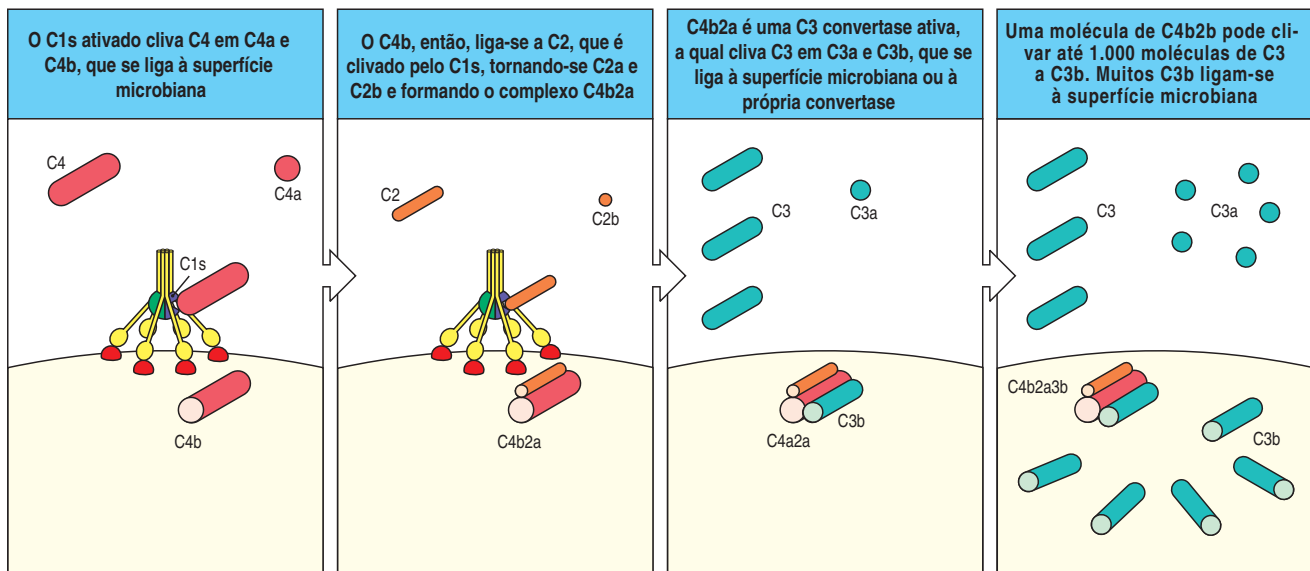


Figura 2.28 A via clássica de ativação do complemento gera uma C3 convertase que deposita um grande número de moléculas de C3b na superfície do patógeno. As etapas na reação são resumidas aqui e detalhadas no texto. A clivagem de C4 por C1s expõe um grupo reativo em C4b que se liga covalentemente à superfície do patógeno. C4b, então, liga-se a C2, tornando-o suscetível à clivagem por C1s. O fragmento maior, C2a, é a protease ativa da C3 convertase, que cliva muitas moléculas de C3 para produzir C3b, que se liga à superfície do patógeno, e C3a, um mediador inflamatório.

nas células do hospedeiro. Estão presentes em baixa concentração no plasma da maioria dos indivíduos e, como veremos na última parte deste capítulo, sua produção no fígado é aumentada durante a indução das reações de fase aguda como parte da resposta imune inata.

A lectina ligadora de manose, como C1q, é uma molécula formada por duas a seis cabeças que formam um complexo com duas proteases zimogênicas, que, no caso do complexo MBL, são proteases de serina MASP-1 e MASP-2 (Figura 2.30). A MASP-2 é similar a C1r e C1s, e a MASP-1 tem menor homologia. Todas as quatro enzimas parecem ter evoluído por duplicação gênica de um precursor em comum. Quando o complexo MBL liga-se à superfície do patógeno, a MASP-2 é ativada para clivar o C4 e o C2. O papel da MASP-1 na ativação do complemento ainda não está bem determinado; *in vitro* está apta a clivar C2 eficientemente como a MASP-2 e, então, este papel pode aumentar a ativação do complemento – mesmo se for incapaz para iniciá-la. Portanto, a via da MB-lectina inicia a ativação do complemento de forma similar à via clássica, formando a convertase C3 a partir de C2a unida a C4b. As pessoas deficientes em MBL têm maior suscetibilidade a infecções na infância, o que mostra a importância da via da MB-lectina na defesa do hospedeiro. O período de suscetibilidade a infecções associadas à deficiência de MBL ilustra a importância dos mecanismos de defesa inata do hospedeiro na infância, já que compreende a fase na qual a resposta imune adaptativa da criança ainda não está totalmente madura, posteriormente à perda dos anticorpos maternos transferidos através da placenta e do colostro.

Relacionadas especialmente com a forma e a função MBL e C1q são as **ficolinas**, as quais também se ligam a carboidratos da superfície do patógeno, os quais, como as coletinas, ativam o complemento através da ligação e ativação do MASP-1 e MASP-2 (ver Figura 2.30). Nos humanos existem três ficolinas: L-, M- e H-ficolina. As ficolinas diferem das colectinas porque, no lugar de um domínio de lectina ligado a haste semelhante ao colágeno, eles têm um domínio semelhante ao fibrinogênio. Esse domínio semelhante ao fibrinogênio liga carboidratos e concede às ficolinas sua especificidade por oligossacarídeos que contêm N-acetilglicosamina. Ao discutir a ativação do complemento por essas moléculas inunes de ativação, usamos MBL como nosso protótipo, porém as ficolinas podem ser mais importantes na prática já que sua concentração no plasma é maior que a da MBL.

Proteínas da via clássica de ativação do complemento		
Componente nativo	Forma ativa	Função da forma ativa
C1 (C1q: C1r ₂ :C1s ₂)	C1q	Liga-se diretamente à superfície do patógeno ou indiretamente ao anticorpo ligado ao patógeno, permitindo assim a autoativação de C1r
	C1r	Cliva C1s para uma protease ativa
	C1s	Cliva C4 e C2
C4	C4b	Liga-se covalentemente ao patógeno e o opsoniza. Liga-se a C2 para clivagem por C1s
	C4a	Mediador peptídeo da inflamação (atividade fraca)
C2	C2a	Enzima ativa da via clássica, C3/C5 convertase: cliva C3 e C5
	C2b	Precursor da quinina vasoativa C2
C3	C3b	Muitas moléculas ligam-se à superfície do patógeno e atuam como opsoninas. Inicia a amplificação pela via alternativa. Liga-se a C5 para clivagem por C2a
	C3a	Mediador peptídeo da inflamação (atividade intermediária)

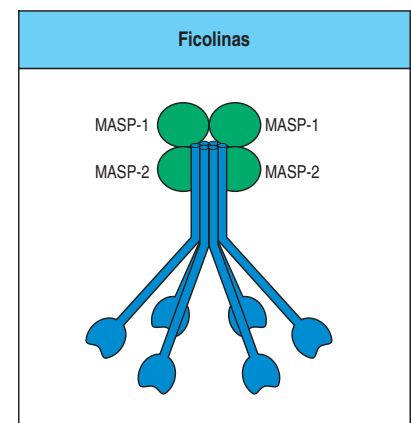
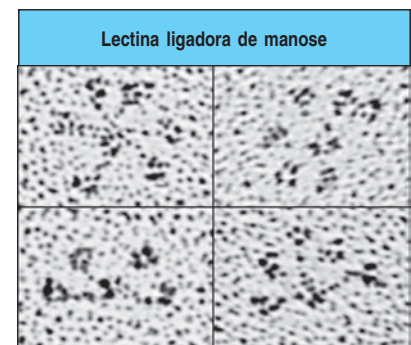
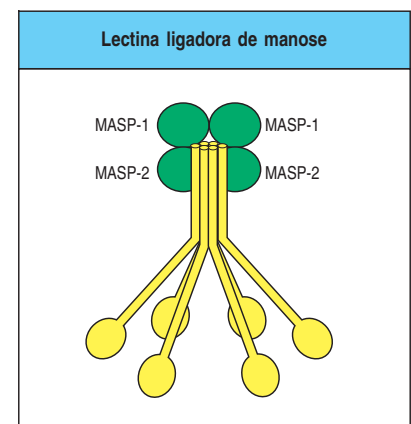
Figura 2.29 As proteínas da via clássica de ativação do complemento.

2-15 A ativação do complemento está basicamente confinada à superfície na qual é iniciada

Vimos que as vias de ativação do complemento clássicas e da MBL são iniciadas por proteínas que se ligam à superfície dos patógenos. Durante a cascata de enzimas induzidas que se segue, é importante que os eventos de ativação estejam confinados ao mesmo local, de forma que a ativação do C3 também ocorra na superfície do patógeno, e não no plasma ou nas superfícies das células do hospedeiro. Isso é obtido principalmente pela ligação covalente de C4b à superfície do patógeno. A clivagem de C4 expõe uma ligação tioéster altamente reativa na molécula de C4b, que permite que ela se ligue covalentemente a moléculas nas vizinhanças de seu sítio de ativação. Na imunidade inata, a clivagem de C4 é catalisada por C1 ou pelo complexo MBL ligado à superfície do patógeno, e C4b pode ligar proteínas adjacentes ou carboidratos na superfície do patógeno. Se C4b não

Figura 2.30 Ativando-se moléculas inatas do complemento, forma-se um complexo com uma serina protease que se assemelha ao complexo C1 do complemento. A lectina ligadora de manose (MBL) (no topo do painel) forma grupamentos de duas a seis cabeças ligadoras de carboidratos ao redor de uma haste semelhante ao colágeno no monômero da MBL. Essa estrutura facilmente visível ao microscópio eletrônico (quadro do meio) semelhante ao C1q. Duas serina proteases estão associadas a esse complexo, as serina proteases associadas a MBL 1 (MASP-1) e 2 (MASP-2). A disposição estrutural das proteínas MASP neste complexo ainda não foi determinada,

porém interage com a MBL da mesma forma que C1r e C1s interagem com C1q. Quando a MBL se liga à superfície bacteriana, as serina proteases tornam-se ativadas e podem, então, ativar o sistema do complemento pela clivagem e pela ativação de C4 e C2. As ficolinas (painel inferior) se assemelham às MBL em sua estrutura numa forma geral, são associadas às MASP-1 e MASP-2 e podem ativar C4 e C2 após ligarem-se a moléculas de carboidratos presentes na superfície microbiana. O domínio de ligação aos carboidratos das ficolinas é um domínio semelhante ao fibrinogênio, no lugar no domínio de lectina presente na MBL. (Fotografia cortesia de K.B.M. Reid.)



formar essa ligação rapidamente, a ligação tioéster é clivada pela reação com água, iniciando uma reação de hidrólise que inativa irreversivelmente o C4b (Figura 2.31). Isso ajuda a evitar a difusão de C4b do local de ativação na superfície microbiana, tornando-se acoplado a células do hospedeiro.

O C2 torna-se suscetível à clivagem por C1s somente quando ligado ao C4b, e assim a serina protease C2a também está confinada à superfície do patógeno, onde permanece associada a C4b, formando a convertase de C3, C4b2b. Portanto, a ativação das moléculas C3 também ocorre na superfície do patógeno. Além disso, o produto de clivagem do C3b é rapidamente inativado, a não ser que se ligue

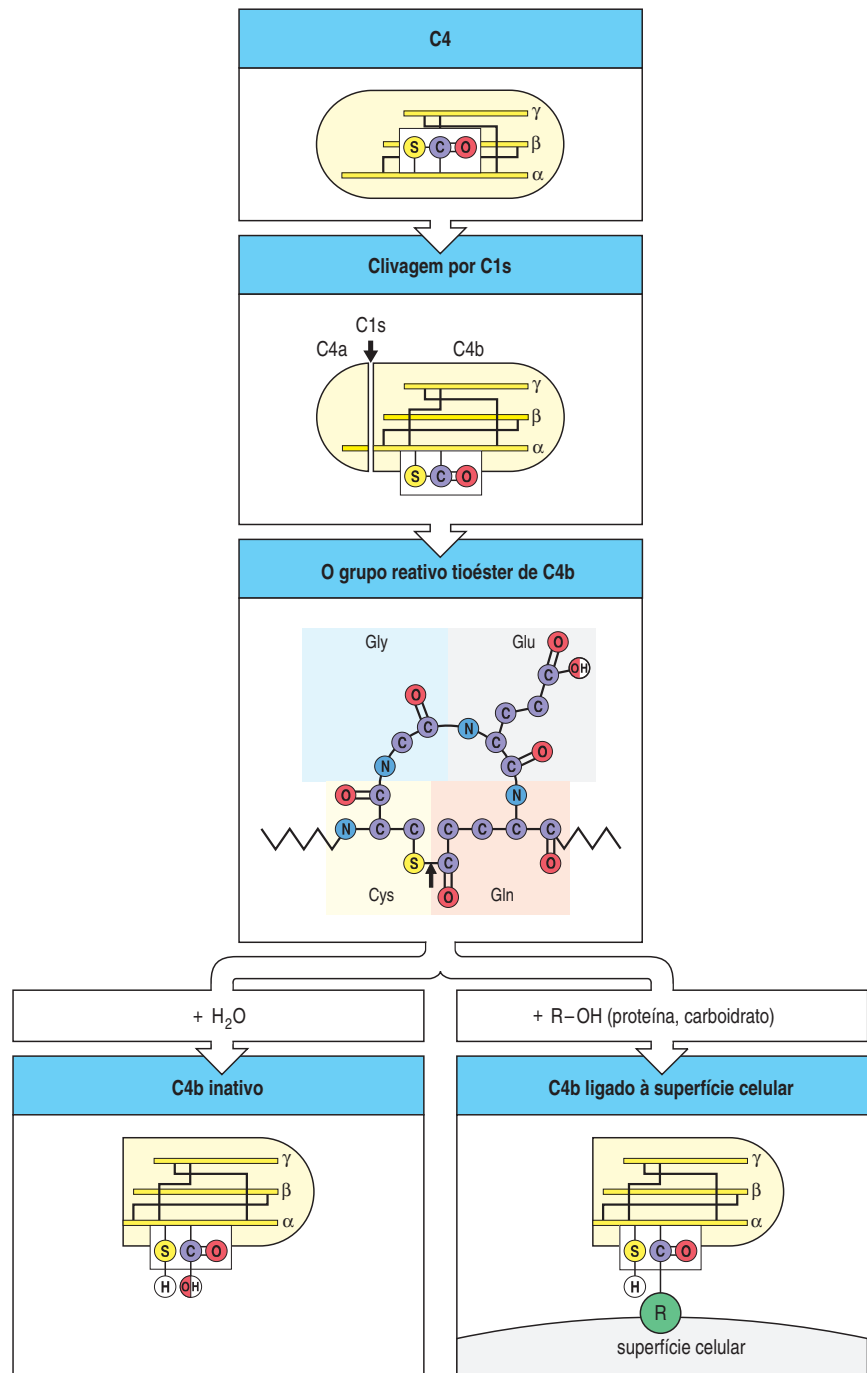


Figura 2.31 A clivagem de C4 expõe uma ligação tioéster ativa, que faz o fragmento grande C4b ligar-se covalentemente às moléculas vizinhas na superfície da célula bacteriana. O C4 intacto consiste em uma cadeia α , uma β e uma γ com uma ligação tioéster protegida na cadeia α , que é exposta quando a cadeia α é clivada por C1s para produzir C4b. A ligação tioéster (mostrada com uma seta no terceiro quadro) é rapidamente hidrolisada (isto é, clivada pela água), inativando o C4b, a menos que ele reaja com grupos hidroxila ou amino para formar uma ligação covalente com as moléculas na superfície do patógeno. A proteína homóloga C3 possui uma ligação tioéster reativa idêntica, que também é exposta no fragmento C3b quando C3 é clivado por C2a. A ligação covalente de C3b e C4b permite que essas moléculas ajam como opsoninas, e é importante para restringir a ativação do complemento à superfície do patógeno.

covalentemente pelo mesmo mecanismo de C4b e, portanto, somente opsoniza a superfície na qual ocorreu a ativação do complemento. A opsonização do patógeno pelo C3b é mais eficiente quando anticorpos são ligados na superfície do patógeno, ainda que fagócitos tenham receptores tanto para o complemento como para os anticorpos; isso será descrito no Capítulo 9. C3b e C4b, devido a sua forma reativa, são capazes de formar ligações covalentes com algumas proteínas ou carboidratos adjacentes, quando o complemento é ativado por ligação ao anticorpo. Uma proporção de C3b e C4b reativos vai ligar-se às moléculas de anticorpos por si próprios. Essa combinação de ligações químicas cruzadas do anticorpo ao complemento é, provavelmente, o mais eficiente ativador da fagocitose.

2-16 A hidrólise de C3 dá início à via alternativa do complemento

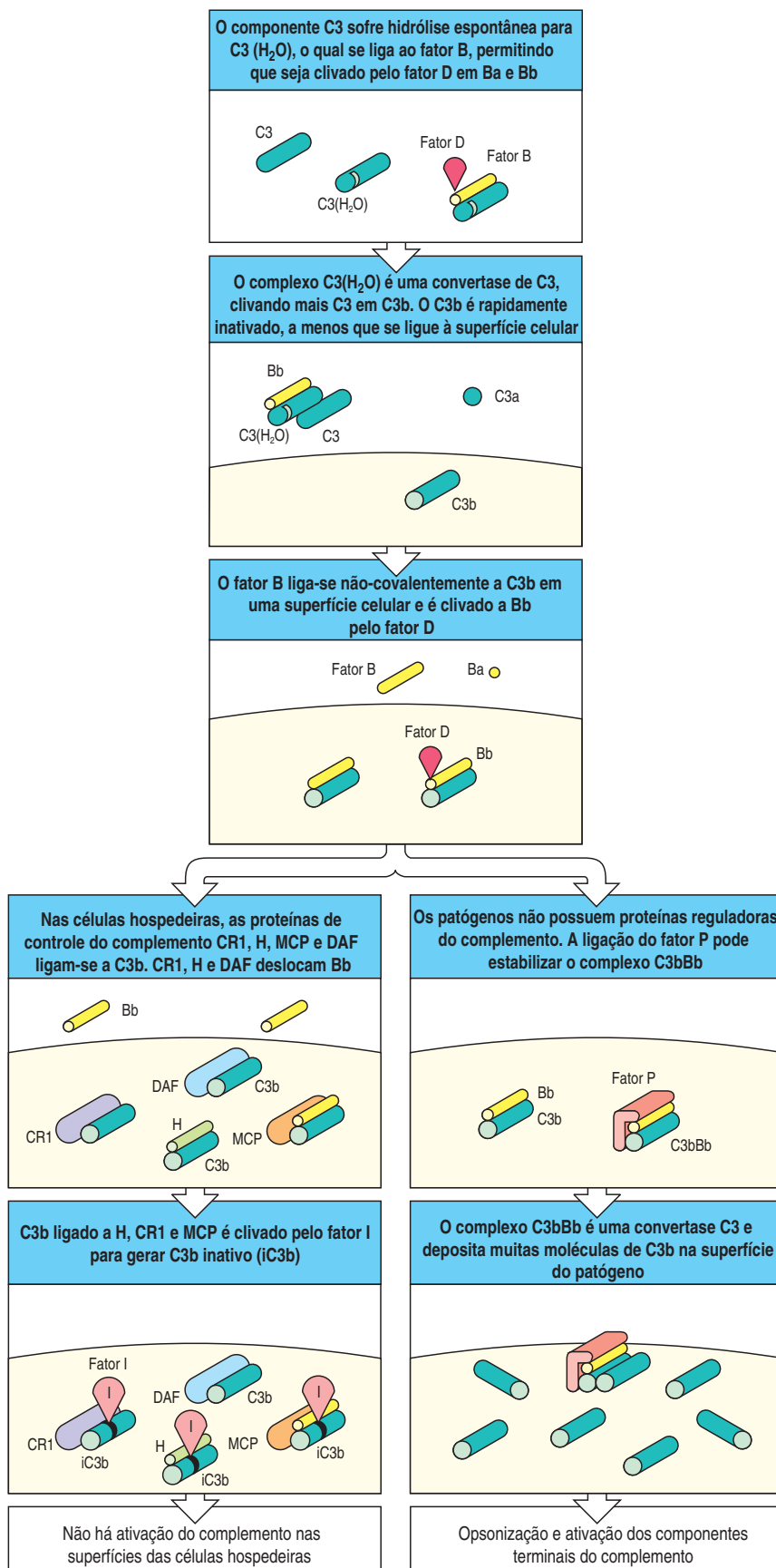
A terceira via de ativação do complemento é chamada de via alternativa porque foi descoberta como uma segunda via, ou “alternativa”, para a ativação do complemento após a via clássica ter sido definida. Essa via ocorre em várias superfícies de patógenos na ausência de anticorpo específico e leva à geração de uma convertase C3 diferente, designada C3bBb. Ao contrário da via clássica e da via da MB-lectina de ativação do complemento, a via alternativa não depende de uma proteína que se ligue ao patógeno para seu início. Ao invés disso, ela é iniciada por meio da hidrólise espontânea do C3, como mostrado no topo dos três painéis da Figura 2.32. Os componentes distintos da via estão descritos na Figura 2.33. Inúmeros mecanismos asseguram que a ativação da via ocorre somente na superfície do patógeno ou nas células lesadas do hospedeiro, e não em células e tecidos normais do hospedeiro.

O C3 é abundante no plasma, e o C3b é produzido a uma taxa significativa pela clivagem espontânea (também conhecido como “rotineiro”). Isso ocorre através da hidrólise espontânea da ponte tioéster no C3 para formar C3(H₂O), que tem uma conformação alterada, permitindo sua ligação à proteína plasmática **fator B**. A união de B pelo C3(H₂O) permite que uma protease plasmática, denominada **fator D**, clive o fator B em Ba e Bb, de modo que o último fragmento permaneça associado ao C3(H₂O), formando o complexo C3(H₂O)Bb. Esse complexo é uma convertase C3 em fase fluida, e, embora seja formado em pequenas quantidades, ele pode clivar muitas moléculas de C3 em C3a e C3b. A maioria das moléculas de C3b é inativada por hidrólise, porém algumas se unem covalentemente, por meio de grupo reativo tioéster, às superfícies dos patógenos ou das células do hospedeiro. C3b unido dessa forma é capaz de ligar o fator B, permitindo sua clivagem pelo fator D e dando origem ao pequeno fragmento Ba e à protease ativa Bb. Isso resulta na formação da convertase C3 da via alternativa, C3bBb (ver Figura 2.34).

2-17 Membranas e proteínas plasmáticas que regulam a formação e a estabilidade da convertase de C3 determinam o prolongamento da ativação do complemento de acordo com circunstâncias diferentes

A ativação prolongada do complemento é criticamente dependente da estabilidade da convertase de C3bBb. Essa estabilidade é controlada por proteínas que regulam positiva e negativamente. Células normais do hospedeiro são protegidas da ativação do complemento por várias proteínas reguladoras negativas, presentes no plasma e na membrana das células hospedeiras, que protegem células normais do hospedeiro de efeitos danosos de uma ativação inapropriada do complemento. Essas proteínas interagem com C3b e/ou impedem a formação da convertase ou promovem sua rápida dissociação. Portanto, a proteína de ataque à membrana, conhecida como **fator de aceleração do decaimento (DAF ou CD55)**, compete com o fator B pela ligação ao C3b da superfície celular, e podem des-

Figura 2.32 O complemento ativado pela via alternativa ataca os agentes patogênicos, ao mesmo tempo em que poupa as células hospedeiras, protegidas pelas proteínas reguladoras. O componente C3 do complemento é clivado espontaneamente no plasma, originando $C3(H_2O)$, o qual se liga ao fator B e permite que este seja clivado pelo fator D (no alto). A convertase solúvel de C3 cliva o C3, produzindo C3a e C3b, que podem se unir às células do hospedeiro ou à superfície do patógeno (segundo quadro). Ela se liga covalentemente ao fator B, que, por sua vez, é rapidamente clivado pelo fator D em Bb, que permanece unido ao C3b para formar uma convertase C3, e Ba, que é liberado (terceiro quadro). Se o $C3bBb$ se formar na superfície da célula hospedeira (quadros à esquerda), será rapidamente inativado por proteínas reguladoras do complemento, expressas pelas células do hospedeiro: receptor de complemento 1 (CR1), fator de aceleração-decaimento (DAF) e co-fator de proteólise da membrana (MCP). As células do hospedeiro também favorecem a ligação do fator H do plasma. CR1, DAF e o fator H deslocam o Bb do C3b, enquanto CR1, MCP e o fator H catalisam a clivagem de C3b ligado pelo fator I, a fim de produzir C3b inativo (conhecido como $iC3b$). As superfícies bacterianas (quadros inferiores à direita) não expressam proteínas reguladoras do complemento e favorecem a ligação do fator P (properdina), que estabiliza a atividade da convertase $C3bBb$. Essa convertase é o equivalente a $C4b2b$ da via clássica (ver Figura 2.28).



Proteínas da via alternativa de ativação do complemento		
Componente nativo	Fragmentos ativos	Função
C3	C3b	Liga-se à superfície do patógeno, liga B para clivagem por D, C3bBb é a C3 convertase e C3b2Bb é a C5 convertase
Fator B (B)	Ba	Fragmento pequeno de B, função desconhecida
	Bb	Bb é a enzima ativa da C3 convertase de C3bBb e da C5 convertase C3b ₂ Bb
Fator D (D)	D	A serina protease plasmática cliva B quando está ligado ao C3b em Ba e Bb
Properdina (P)	P	Proteína plasmática com afinidade para o C3bBb convertase nas células bacterianas

Figura 2.33 As proteínas da via alternativa de ativação do complemento

local Bb de uma convertase que acabou de se formar. A formação da convertase também pode ser impedida pela clivagem de C3b, no seu derivado inativo iC3b. Isso é obtido pela proteinase plasmática, o **fator I**, juntamente com proteínas ligadoras de C3b que atuam como cofatores, como o **cofator de proteólise de membrana (MCP ou CD46)**, outra proteína de membrana da célula do hospedeiro. O receptor de superfície celular do complemento tipo 1 (CR1) tem atividade semelhante ao DAF e MCP na inibição da formação da convertase de C3 e promoção do catabolismo de C3b para produtos inativos, porém tem uma distribuição mais limitada nos tecidos. O **fator H** é outra proteína plasmática reguladora do complemento que liga C3b e, como CR1, é capaz de competir com o fator B e deslocar Bb da convertase, além de atuar como um cofator para o fator I. O fator H liga-se preferencialmente a C3b ligado a células de vertebrados, já que tem uma afinidade pelos resíduos de ácido siálico presentes nessas células.

Em contraste, quando o complemento é ativado em superfícies estranhas, como em superfícies bacterianas, ou em células do hospedeiro que sofreram lesões ou foram modificadas por isquemia, infecções virais ou ligação do anticorpo, a enzima convertase de C3 é estabilizada, a qual é capaz de ativar o complemento e dar continuidade à via. Nessas células, as proteínas reguladoras do plasma positivas, conhecidas como **properdina** ou **fator P**, ligam-se à convertase de C3bBb e aumentam sua estabilidade, levando a uma amplificação da ativação do complemento.

Uma vez formada, na superfície que permita sua estabilidade, a convertase C3bBb cliva rapidamente mais C3 em C3b, que pode ligar-se ao patógeno e atuar como

Figura 2.34 A via alternativa da ativação do complemento pode amplificar a via clássica ou a via da MB-lectina formando uma C3 convertase alternativa e depositando mais moléculas C3b na superfície do patógeno. O C3b depositado pela via clássica ou pela via da MB-lectina pode ligar o fator B, tornando-o suscetível à clivagem pelo fator D. O complexo C3bBb é uma C3 convertase da via alternativa de ativação do complemento e sua ação, assim como a do C4b2b resulta na deposição de muitas moléculas de C3b na superfície do patógeno.

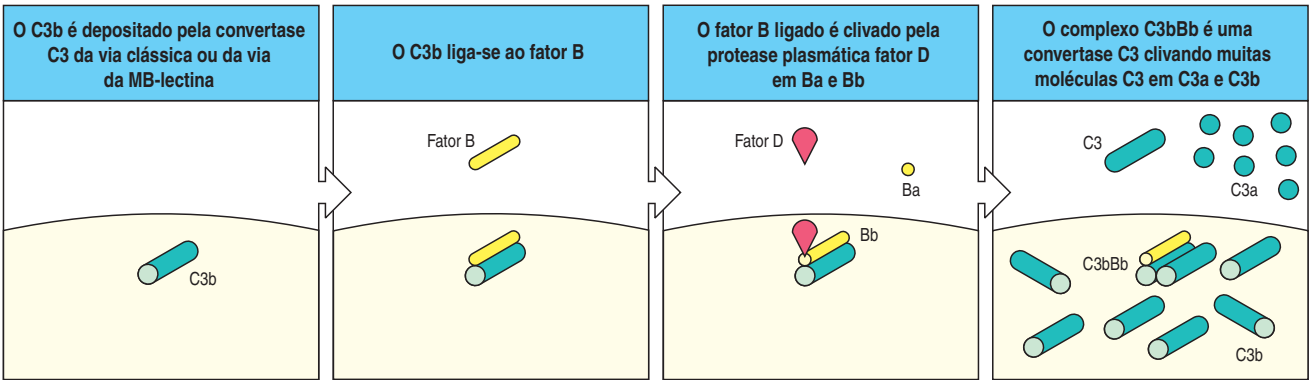


Figura 2.35 Há uma íntima relação entre os fatores das vias alternativa, MB-lectina e clássica da ativação do complemento. Muitos dos fatores são idênticos ou são produtos de genes que se duplicaram e divergiram em sequência. As proteínas C4 e C3 são homólogas e contêm a ligação instável tioéster, pela qual seus fragmentos grandes, C4b e C3b, ligam-se à membrana. Os genes para as proteínas C2 e B são adjacentes na região do MHC de classe III e surgem por duplicação. As proteínas reguladoras, fator H, CR1 e C4BP, compartilham uma sequência repetida, comum a muitas proteínas reguladoras do complemento. A maior divergência entre as vias de ativação reside em seu início; na via clássica, o fator C1 serve para converter a ligação com o anticorpo em atividade enzimática sobre uma superfície específica; na via mediada por lectina, uma proteína ligadora de manose (MBP) associa-se a uma serina protease, formando a serina protease associada ao MBL (MASP), servindo à mesma função; na via alternativa, a atividade enzimática iniciadora é fornecida pelo fator D.

Etapa na via de ativação	Proteína agente da função na via de ativação			Relações
	Alternativa (inata)	Lectina	Clássica	
Iniciador da serina protease	D	MASP	C1s	Homólogas (C1s e MASP)
Ligação covalente à superfície celular	C3b	C4b		Homólogas
C3/C5 convertase	Bb	C2b		Homólogas
Controle de ativação	CR1 H	CR1 C4BP		Idênticas Homólogas
Opsonização	C3b			Idênticas
Iniciação da via efetora	C5b			Idênticas
Inflamação local	C5a, C3a			Idênticas
Estabilização	P	Nenhuma		Únicas

uma opsonina ou reiniciar a via para formar outras moléculas de convertase C3bBb. Portanto, a ativação pela via alternativa se dá por uma amplificação que pode ocorrer na superfície do patógeno ou em células do hospedeiro lesadas, mas não em células e tecidos normais do hospedeiro. Essa mesma amplificação permite que a via alternativa contribua com a ativação do complemento induzida inicialmente por meio das vias clássicas ou MBL (ver Figura 2.25).

As convertases C3, resultantes da ativação das vias clássicas ou MBL (C4b2b), e as da via alternativa (C3bBb) são aparentemente diferentes. Porém, uma compreensão do sistema do complemento é simplificada até certo grau pelo reconhecimento de relações evolutivas próximas entre diferentes proteínas do complemento (Figura 2.35). Portanto, os zimógenos do complemento, os fatores B e C2, são proteínas muito relacionadas, codificadas por genes homólogos localizados em tandem no complexo de histocompatibilidade principal (MHC) no cromossoma 6 em humanos. Além disso, seus respectivos parceiros de ligação, C3 e C4, contêm ambas as ligações tioéster que fornecem uma forma de união covalente às convertases de C3 na superfície do patógeno. Somente um componente da via alternativa parece não estar relacionado aos seus equivalentes funcionais na via clássica e na via MB-lectina – a serina protease iniciadora, o fator D. O fator D é a única protease de ativação do sistema do complemento que circula como uma enzima ativa, e não como um zimógeno. Isso é necessário tanto para o início da via alternativa, por meio da clivagem espontânea de C3, quanto para a segurança do hospedeiro, já que o fator D não tem outro substrato além do fator B quando ligado ao C3b. Logo, o fator D só encontra seu substrato no plasma, em concentrações muito baixas, e nas superfícies de patógenos, onde é permitida a continuidade da via alternativa de ativação do complemento.

Uma comparação das diferentes vias de ativação do complemento ilustra o princípio geral de que a maioria dos mecanismos imunes efetores que podem ser ativados em uma forma não-clonal como parte da resposta adaptativa precoce do hospedeiro contra a infecção foram selecionados durante a evolução para serem usados como mecanismos efetores da imunidade adaptativa. É praticamente certo que a resposta adaptativa evoluiu adicionando reconhecimentos específicos ao sistema original não-adaptativo. Isso é claramente ilustrado no sistema do complemento, porque neste os componentes são definidos, e os homólogos funcionais parecem estar evolutivamente relacionados.

2-18 A convertase C3 ligada à superfície deposita uma grande quantidade de fragmentos de C3b na superfície do patógeno e gera a atividade da convertase C5

A formação da convertase C3 é o ponto no qual as três vias da ativação do complemento convergem, porque tanto a convertase C4b2a das vias clássica e da lectina quanto a C3bBb da via alternativa têm a mesma atividade e iniciam os mesmos eventos subsequentes. Ambas clivam C3 em C3b e C3a. O C3b liga-se covalentemente por meio de sua ligação tioéster às moléculas adjacentes na superfície do patógeno; de outro modo, ele é inativado por hidrólise. O C3 é o componente do complemento mais abundante no plasma, em uma concentração de 1,2 mg/mL, e até 1.000 moléculas de C3b podem ligar-se nas vizinhanças de uma única convertase de C3 ativa (ver Figura 2.34). Assim, o principal efeito da ativação do complemento é depositar grandes quantidades de C3b na superfície do patógeno infectante, onde ele forma uma cobertura covalentemente ligada que, como veremos, pode sinalizar a destruição final do patógeno pelos fagócitos.

O próximo passo na cascata é a produção da convertase C5. Na via clássica e da MB-lectina, a convertase C5 é formada pela ligação de C3b a C4b2a, produzindo C4b2a3b. Da mesma forma, a convertase C5 da via alternativa é formada pela união de C3b à convertase C3 para formar C3b₂Bb. A C5 é capturada por esses complexos de convertases C5 por meio de ligação ao sítio aceptor do C3b e logo fica suscetível à clivagem pela atividade da serina protease C2a ou Bb. Essa reação, que gera C5b e C5a, é mais limitada que a clivagem de C3, já que C5 só pode ser clivado quando se liga a C3b, que muda sua posição para ligar-se a C4b2a ou C3bBb, para formar complexo convertase C5 ativo. Portanto, a ativação do complemento pelas três vias leva à ligação de grande número de moléculas de C3b na superfície do patógeno, à geração de um número mais limitado de moléculas C5b e à liberação de C3a e C5a (Figura 2.36).

2-19 A ingestão de patógenos marcados com proteínas do complemento pelos fagócitos é mediada por receptores ligados às proteínas do complemento

A ação mais importante do complemento é facilitar a captação e a destruição dos patógenos pelas células fagocíticas. Isso ocorre pelo reconhecimento específico dos componentes do complemento ligados pelos **receptores de complemento (CRs, complement receptors)** nos fagócitos. Os receptores de complemento se ligam a patógenos opsonizados com os componentes do complemento. A opsonização dos patógenos é a principal função de C3b e de seus derivados proteolíticos. C4b também atua como uma opsonina, mas tem um papel relativamente menos importante, principalmente porque é produzido muito mais C3b do que C4b.

Os seis tipos conhecidos de receptor para os componentes do complemento ligados são listados, com suas funções e distribuições, na Figura 2.37. O receptor do complemento mais bem caracterizado é o receptor de C3b, **CR1 (CD35)**, o qual é expresso em macrófagos e neutrófilos. A ligação do C3b ao CR1 em si não pode estimular a fagocitose, mas pode induzir a fagocitose na presença de outros mediadores imunes que ativam os macrófagos. Por exemplo, o fragmento pequeno de complemento C5a pode ativar os macrófagos para ingerir bactérias ligadas a seus receptores CR1 (Figura 2.38). O C5a une-se a outro receptor expresso nos macrófagos, o **receptor C5a**, que possui sete domínios transmembrânicos. Esse tipo de receptor tipicamente se acopla a proteínas que se ligam ao nucleotídeo guanina, denominadas proteínas G, e o receptor C5a sinaliza as células dessa forma. As proteínas associadas à matriz extracelular, como a fibronectina, também podem contribuir para a ativação fagocitária. Essas são encontradas quando os fagócitos são recrutados ao tecido conjuntivo e ali ativados.

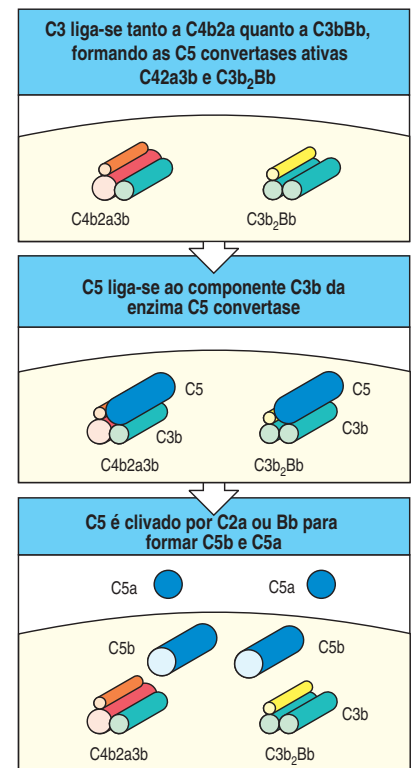


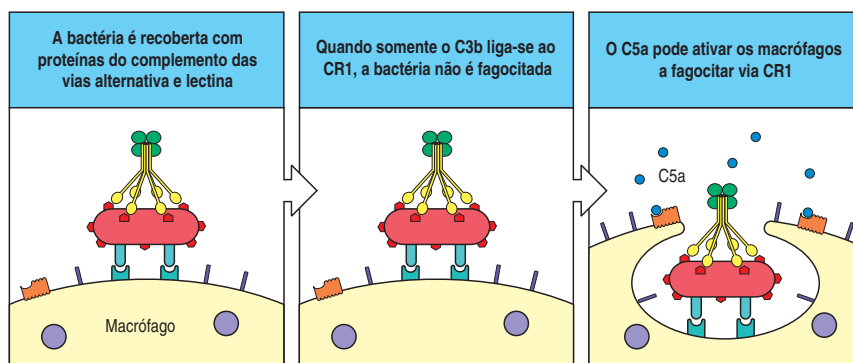
Figura 2.36 O componente do complemento C5 é ativado por uma C5 convertase quando o C5 está complexado ao C3b. Como apresentado no quadro superior, as C5 convertases são formadas quando o C3b se liga à convertase C3 da via clássica ou da lectina, C4b2a, para formar C4b2a3b, ou à C3 convertase da via alternativa, C3bBb, para formar C3b₂Bb. No quadro central, C5 liga-se ao C3b desses complexos. No quadro inferior, C5 é clivado pela enzima ativa C2a ou Bb, para formar C5b e o mediador inflamatório C5a. Diferentemente de C3b e C4b, C5b não está ligado covalentemente à superfície celular. A produção de C5b inicia a montagem dos componentes terminais do complemento.

Figura 2.37 Distribuição e função dos receptores das proteínas do complemento na superfície das células. Existem vários receptores específicos diferentes para diferentes componentes do complemento ligados e seus fragmentos. O CR1 e o CR3 são especialmente importantes para induzir a fagocitose de bactérias com componentes do complemento em suas superfícies. O CR2 é encontrado principalmente nas células B, onde também faz parte do complexo correceptor de células B e do receptor pelo qual o vírus Epstein-Barr infecta seletivamente as células B, causando mononucleose infecciosa. O CR1 e o CR2 compartilham características estruturais com as proteínas reguladoras do complemento que ligam C3b e C4b. O CR3 e o CR4 são integrinas; o CR3 é importante para adesão e migração dos leucócitos, e o CR4 é conhecido apenas por sua função na resposta dos fagócitos. Os receptores C5a e C3a são receptores acoplados à proteína G com sete alças. FDC, células dendríticas foliculares; estas não estão envolvidas na imunidade inata e serão descritas nos próximos capítulos.

Receptor	Especificidade	Funções	Tipos celulares
CR1 (CD35)	C3b, C4bi C3b	Promove o decaimento de C3b e C4b Estimula a fagocitose Transporte eritrocitário dos complexos imunes	Eritrócitos, macrófagos, monócitos, leucócitos polimorfonucleados, células B, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Vírus Epstein-Barr	Parte do correceptor de células B Receptor do vírus Epstein-Barr	Células B, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b/CD18)	iC3b	Estimula a fagocitose	Macrófagos, monócitos, leucócitos polimorfonucleados, FDC
CR4 (gp150, 95) (CD11c/CD18)	iC3b	Estimula a fagocitose	Macrófagos, monócitos, leucócitos polimorfonucleados, células dendríticas
Receptor C5a	C5a	A ligação do C5a ativa a proteína G	Células endoteliais, mastócitos, fagócitos
Receptor C3a	C3a	A ligação do C3a ativa a proteína G	Células endoteliais, mastócitos, fagócitos

Três outros receptores do complemento, **CR2** (também conhecido como **CD21**), **CR3 (CD11b:CD18)** e **CR4 (CD11c:CD18)**, ligam-se a formas inativadas de C3b que permanecem fixas à superfície do patógeno. Como vários outros componentes-chave do complemento, o C3b está sujeito à ação de mecanismos reguladores e pode ser clivado subsequentemente em derivados que não podem formar uma convertase ativa. Um dos derivados inativos do C3b, conhecido como iC3b (ver Seção 2-17), atua como uma opsonina quando ligado aos receptores do complemento CR3. Diferentemente da ligação de iC3b ao CR1, a ligação de iC3b ao CR3 é suficiente para estimular a fagocitose. Um segundo produto de degradação do C3b, denominado **C3dg**, liga-se somente ao CR2. O CR2 é encontrado nas células B como parte do complexo correceptor que pode aumentar o sinal recebido por meio do receptor de imunoglobulinas antígeno-específico. Portanto, a célula B, cujo receptor de antígeno é específico para um determinado patógeno, receberá um forte sinal quando ligar-se ao patógeno se ele também estiver recoberto com C3dg. A ativação do complemento pode contribuir para a produção de uma forte resposta de anticorpos (ver Capítulos 6 e 9). Este exemplo de como uma resposta imune humoral inata pode contribuir para a ativação da imunidade adaptativa

Figura 2.38 A anafilotoxina C5a pode aumentar a fagocitose de microrganismos opsonizados. A ativação do complemento, pela via alternativa ou pela via da lectina, leva à deposição do C3b na superfície dos microrganismos (quadro à esquerda). O C3b pode ser ligado pelo receptor do complemento CR1 da superfície dos fagócitos, mas isso é insuficiente para induzir a fagocitose (quadro central). Os fagócitos também expressam receptores para anafilotoxina C5a, e a ligação do C5a agora ativará a célula a fagocitar o microrganismo ligado pelo CR1 (quadro à direita).



humoral é semelhante à contribuição feita pela resposta inata celular de macrófagos e células dendríticas no início de uma resposta mediada por células T, que discutiremos mais tarde neste capítulo.

O papel central da opsonização pelo C3b e seus fragmentos inativos na destruição dos patógenos extracelulares pode ser visto nos efeitos de várias doenças de deficiência de complemento. Os indivíduos deficientes em qualquer dos componentes finais do complemento são relativamente pouco afetados, mostrando somente um aumento da suscetibilidade a infecções por *Neisseria*, mas os indivíduos deficientes de C3 ou das moléculas que catalisam a deposição de C3b mostram suscetibilidade aumentada a infecções por uma grande variedade de bactérias extracelulares, como veremos no capítulo 12.

2-20 Pequenos fragmentos de algumas proteínas do complemento podem iniciar uma resposta inflamatória local

Os pequenos fragmentos do complemento C3a, C4a e C5a atuam em receptores específicos (Figura 2.37) para produzir respostas inflamatórias locais. Quando produzidos em grandes quantidades ou injetados de forma sistêmica, eles induzem um colapso circulatório generalizado, produzindo uma síndrome similar à do choque observada em uma reação alérgica envolvendo anticorpos da classe IgE (o qual é discutido no Capítulo 13). Tal reação é denominada **choque anafilático**, e esses pequenos fragmentos do complemento são referidos como **anafilatoxinas**. Dos três, o C5a é o mais estável e possui a maior atividade biológica específica. Todos os três induzem a contração do músculo liso e aumentam a permeabilidade vascular, mas o C3a e o C5a também atuam nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, induzindo moléculas de adesão. Além disso, C3a e C5a podem ativar os mastócitos residentes na submucosa para liberar mediadores como histamina e TNF- α , que causam efeitos similares. Essas alterações induzidas por C3a e C5a recrutam anticorpos, complemento e células fagocíticas para o local da infecção (Figura 2.39), e o aumento de líquido nos tecidos acelera a movimentação das células apresentadoras de antígeno, contendo o patógeno, para os linfonodos locais, contribuindo para o início imediato da resposta imune adaptativa.

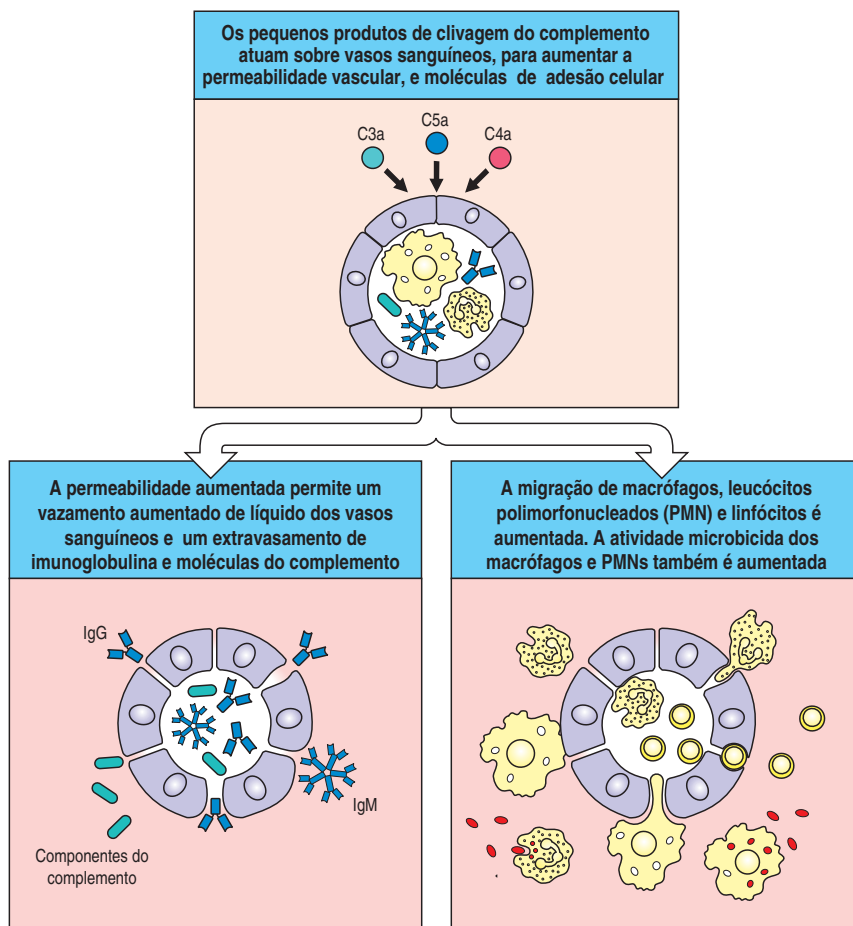
O C5a também age diretamente sobre neutrófilos e monócitos, a fim de aumentar sua aderência às paredes dos vasos, sua migração em direção aos sítios de deposição de antígeno e sua capacidade de ingerir partículas. C5a também aumenta a expressão de CR1 e CR3 na superfície dessas células. Assim, o C5a e, em menor extensão, o C3a e o C4a atuam em conjunto com outros componentes do complemento para acelerar a destruição dos patógenos por fagócitos. C5a e C3a sinalizam por meio de receptores de membrana que ativam as proteínas G. Portanto, a ação do C5a na atração de neutrófilos e monócitos é análoga àquela das quimiocinas que também atuam via proteína G para controlar a migração celular.

2-21 As proteínas terminais do complemento polimerizam para formar poros nas membranas que podem matar certos patógenos

Um dos efeitos mais importantes da ativação do complemento é a reunião dos seus componentes terminais (Figura 2.40) para formar o complexo de ataque à membrana. As reações que levam à formação desse complexo são mostradas esquemática e microscopicamente na Figura 2.41. O resultado final é um poro na membrana da bicamada lipídica, que destrói a integridade da membrana. Acredita-se que isso mata o patógeno, destruindo o gradiente de prótons através da sua membrana celular.

O primeiro passo na formação do complexo de ataque à membrana é a clivagem do C5 por uma C5 convertase para liberar C5b (ver Figura 2.36). Nos estágios seguintes, mostrados na Figura 2.41, o C5b inicia a montagem do último componen-

Figura 2.39 Respostas inflamatórias locais podem ser induzidas por fragmentos pequenos do complemento, especialmente pelo C5a. Os fragmentos pequenos do complemento são diferentemente ativos: o C5a é mais ativo do que o C3a, que é mais ativo do que o C4a. Eles causam respostas inflamatórias locais agindo diretamente sobre os vasos sanguíneos, estimulando aumento no fluxo sanguíneo, permeabilidade vascular aumentada e ligação aumentada de fagócitos às células endoteliais. O C5a também ativa os mastócitos (não mostrado) a liberarem mediadores, como histamina e o $\text{TNF-}\alpha$, que contribuem para a resposta inflamatória. O aumento do diâmetro e da permeabilidade dos vasos leva ao acúmulo de fluidos e proteínas. O acúmulo de líquido aumenta a drenagem linfática, trazendo o antígeno aos linfonodos da vizinhança. Os anticorpos, o complemento e as células assim recrutados participam na eliminação do patógeno, aumentando a fagocitose. Os fragmentos pequenos do complemento também aumentam diretamente a atividade dos fagócitos.



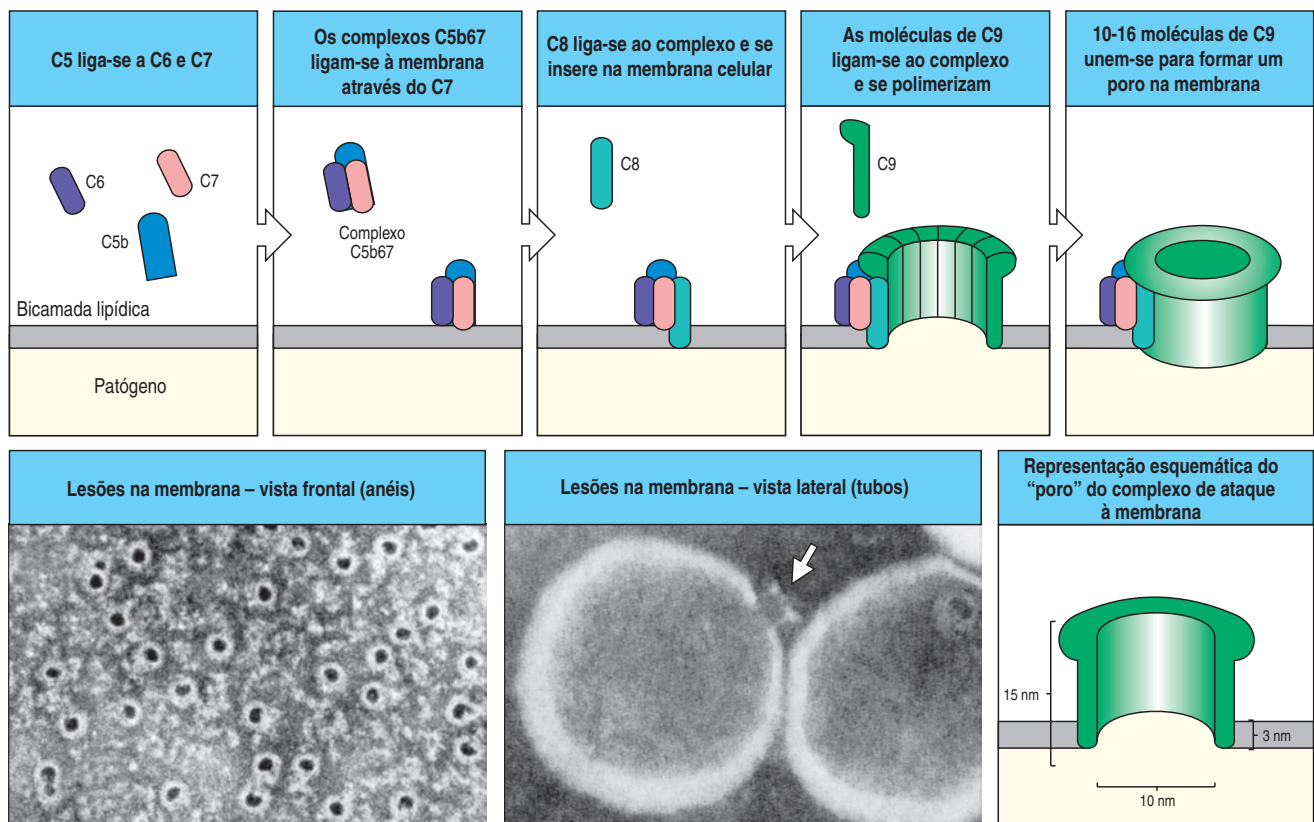
Os componentes terminais do complemento que formam o complexo de ataque à membrana		
Proteína nativa	Componente ativo	Função
C5	C5a	Pequeno mediador peptídico da inflamação (alta atividade)
	C5b	Inicia a montagem do sistema de ataque à membrana
C6	C6	Liga-se a C5b, forma o receptor para C7
C7	C7	Liga-se a C5b6, complexo anfílico insere-se na bicamada lipídica
C8	C8	Liga-se a C5b67, inicia a polimerização de C9
C9	C9 _n	Polimeriza com o C5b678, para formar um canal transmembrana, lisando a célula

Figura 2.40 Os componentes terminais do complemento, que se unem para formar o complexo de ataque à membrana.

te do complemento e sua inserção na membrana celular. Primeiro, uma molécula de C5b se liga a uma molécula de C6, e o complexo C5b6, então, a uma molécula de C7. Essa reação leva a uma alteração conformacional nos constituintes das moléculas, com a exposição de um sítio hidrofóbico em C7, que se insere na bicamada lipídica. Sítios hidrofóbicos similares são expostos nos componentes posteriores C8 e C9 quando eles estão ligados ao complexo, permitindo que essas proteínas também se insiram na bicamada lipídica. O C8 é um complexo de duas proteínas, denominadas C8 β e C8 α - γ . A proteína C8 β se liga ao C5b, e a união de C8 β ao complexo associado à membrana C5b67 permite que o domínio hidrofóbico de C8 α - γ se insira na bicamada lipídica. Finalmente, C8 α - γ induz a polimerização de 10 a 16 moléculas de C9 na estrutura em forma de poro denominada complexo de ataque à membrana. O complexo de ataque à membrana, mostrado esquematicamente e por microscopia eletrônica na Figura 2.41, possui uma face externa hidrofóbica, que lhe permite se associar à bicamada lipídica, e um canal interno hidrofílico. O diâmetro desse canal é de cerca de 100 Å, permitindo a passagem livre de solutos e água através da bicamada lipídica. A ruptura dessa bicamada leva à perda da homeostasia celular, à interrupção do gradiente de prótons através da membrana, à penetração de enzimas como a lisozima na célula e à eventual destruição do patógeno.

Embora o efeito do complexo de ataque à membrana seja muito dramático, particularmente em demonstrações experimentais em que anticorpos contra a membrana celular de hemácias são usados para ativar a cascata do complemento, o significado desses componentes na defesa do hospedeiro parece ser muito limitado. Até o presente, deficiências nos componentes do complemento C5-C9 têm sido associadas somente à suscetibilidade a espécies de *Neisseria*, a bactéria que causa a gonorreia, uma doença sexualmente transmissível, e a uma forma comum de meningite bacteriana. Assim, as ações opsonizantes e inflamatórias dos componentes iniciais da cascata do complemento claramente são mais im-

Figura 2.41 O complexo de ataque à membrana une-se para produzir um poro na bicamada lipídica da membrana. A sequência de etapas e seu aspecto aproximado são mostrados aqui em forma esquemática. C5b ativa a montagem de um complexo de uma molécula de C6, C7 e C8, nessa ordem. C7 e C8 sofrem alterações conformacionais que expõem os domínios hidrofóbicos que se inserem na membrana. Esse complexo, por si só, causa uma lesão moderada na membrana e também serve para induzir a polimerização de C9, novamente com a exposição de um sítio hidrofóbico. Até 16 moléculas de C9 são, então, adicionadas à montagem para formar um canal de 100 Å de diâmetro na membrana. Esse canal rompe a membrana celular bacteriana, matando a bactéria. As micrografias eletrônicas mostram membranas de eritrócitos com complexos de ataque à membrana em duas orientações, transversal e lateral. (Fotografias cortesia de S. Bhakdi e J. Tranum-Jensen.)



portantes para a defesa do hospedeiro contra a infecção. A formação do complexo de ataque à membrana parece ser importante apenas para a morte de poucos patógenos, embora, como veremos no Capítulo 14, deva ter um papel maior na imunopatologia.

2-22 As proteínas de controle do complemento regulam as três vias de ativação do complemento e protegem o hospedeiro de seus efeitos destrutivos

Dados os efeitos destrutivos do complemento e a maneira pela qual sua ativação é rapidamente amplificada por meio da indução da cascata enzimática, não é surpreendente que existam vários mecanismos para evitar sua ativação descontrolada. Como vimos, as moléculas efetoras do complemento são geradas por meio da ativação sequencial de zimógenos, presentes no plasma na forma inativa. A ativação desses zimógenos geralmente ocorre na superfície do patógeno, e os fragmentos do complemento ativados, produzidos nas sucessivas reações das cascatas de reação, em geral se ligam ali ou são rapidamente inativados por hidrólise. Essas duas características da ativação do complemento atuam como uma proteção contra a ativação descontrolada. Porém, todos os componentes do complemento são ativados espontaneamente a uma baixa velocidade no plasma, e os componentes ativados do complemento algumas vezes se ligarão a proteínas nas células do hospedeiro. As possíveis consequências desse dano são evitadas por uma série de proteínas de controle do complemento, resumidas na Figura 2.42, que regulam a cascata do complemento em pontos diferentes. Como vimos na discussão da ativação da via alternativa do complemento (ver Seção 2-16), muitas dessas proteínas de controle protegem especificamente as células do hospedeiro, enquanto permitem que a ativação do complemento prossiga na superfície dos patógenos. As proteínas de controle do complemento permitem, ao hospedeiro, portanto, distinguir entre o próprio e o não-próprio.

Proteínas de controle das vias clássica e alternativa	
Nome (símbolo)	Papel na regulação da ativação do complemento
Inibidor C1 (C1INH)	Liga-se ao C1r, C1s ativado, removendo-o de C1q e ativando MASP-2, removendo isso de MBL
Proteína ligadora de C4 (C4BP)	Liga-se ao C4b, deslocando C2a; cofator para a clivagem de C4b por I
Receptor do complemento 1 (CR1)	Liga-se ao C4b, deslocando C2a; ou a C3b deslocando Bb; cofator para I
Fator H (H)	Liga-se ao C3b, deslocando Bb; cofator para I
Fator I (I)	Serina protease que cliva C3b e C4b; auxiliado por H, MCP, C4BP ou CR1
Fator de aceleração do decaimento (DAF)	Proteína de membrana que desloca Bb de C3b e C2a de C4b
Proteína cofator de membrana (MCP)	Proteína de membrana que promove a inativação de C3b e C4b por I
CD59 (protectina)	Impede a formação do complexo de ataque à membrana em células autólogas ou alogênicas. Amplamente expresso em membranas.

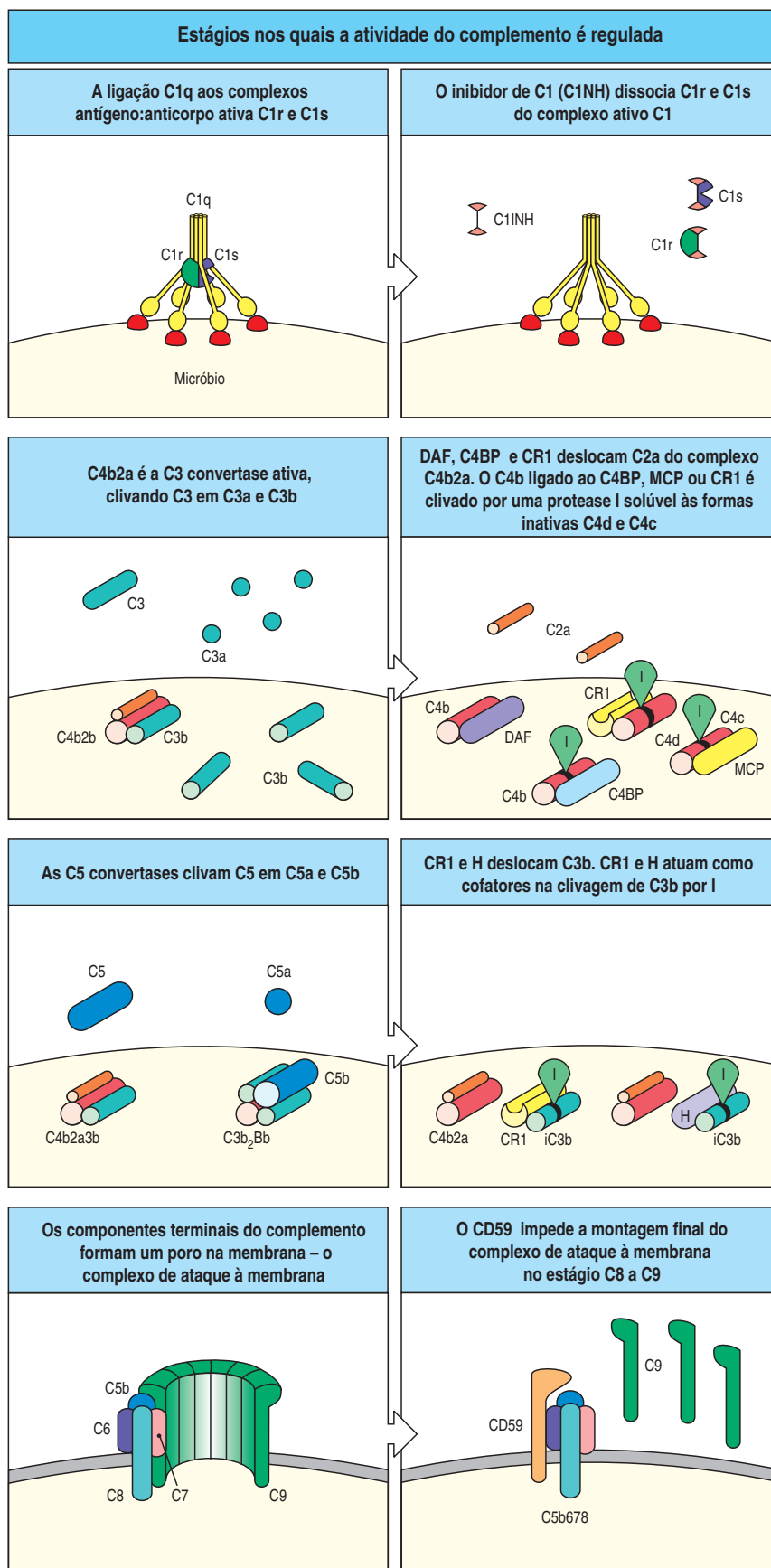
Figura 2.42 As proteínas que regulam a ativação do complemento.

As reações que regulam a cascata do complemento são mostradas na Figura 2.43. Os dois quadros superiores mostram que a ativação de C1 é controlada por uma proteína plasmática inibidora de serina protease ou **serpina**, o inibidor de C1 (C1INH). C1INH se liga à enzima ativa, C1r:C1s, e faz com que ela se dissocie de C1q, o qual permanece ligado ao patógeno. Desse modo, o C1INH limita o tempo durante o qual o C1s ativo é capaz de clivar C4 e C2. Da mesma forma, o C1INH limita a ativação espontânea de C1 no plasma. Sua importância pode ser observada na doença de deficiência de C1INH, o **edema angioneurótico hereditário**, no qual a ativação espontânea crônica do complemento leva à produção de um excesso de fragmentos clivados de C4 e C2. O fragmento pequeno de C2, C2b, é clivado subsequentemente em um peptídeo, a quinina C2, que causa edema extenso – o mais perigoso é o edema local na traqueia, que pode levar à sufocação. A bradicinina, que possui ações similares à quinina C2, também é produzida de modo descontrolado nessa doença, como resultado da falta de inibição de outra protease plasmática, a calicreína, a qual é ativada pelo dano tecidual e também é regulada pelo C1INH. Essa doença é completamente corrigida pela reposição do C1INH. Os fragmentos grandes ativados de C4 e C2, que normalmente se combinam para formar a C3 convertase, não lesam as células do hospedeiro nesses pacientes, pois o C4b é rapidamente inativado no plasma (ver Figura 2.31) e a convertase não se forma. Além disso, qualquer convertase que se forme acidentalmente em uma célula do hospedeiro é inativada pelos mecanismos descritos a seguir.

A ligação tioéster de C3 e C4 ativados é extremamente reativa e não tem mecanismo para distinguir entre um grupo aceptor hidroxila ou amina em uma célula hospedeira e um grupo similar na superfície de um patógeno. Diversos mecanismos protetores, mediados por outras proteínas, evoluíram para garantir que a ligação de um pequeno número de moléculas C3 e C4 na membrana celular do hospedeiro resultasse na formação mínima da convertase C3 e na pequena amplificação da ativação do complemento. Vimos a maioria desses mecanismos na descrição da via alternativa (ver Figura 2.32), mas consideraremos novamente devido a sua importância como convertases reguladoras da via clássica (ver Figura 2.43, segunda e terceira linhas). Os mecanismos podem ser divididos em três categorias. A primeira catalisa a clivagem de qualquer C3b ou C4b que se una às células do hospedeiro em produtos inativos. A enzima reguladora do complemento responsável é a serina protease do plasma, fator I, que circula na forma ativa, porém só pode clivar C3b e C4 quando unidos a uma proteína cofator de membrana. Nessas circunstâncias, o fator I cliva primeiro C3b em iC3b e, logo, em C3dg, inativando-o permanentemente. O C4b é inativado de forma similar pela clivagem em C4c e C4d. Existem duas proteínas de membrana celular que ligam C3b e C4b e possuem atividade de cofator para o fator I, a CR1 e MCP (ver Seção 2-17). As paredes celulares microbianas não apresentam essas proteínas protetoras e não podem promover a clivagem de C3b e C4b. Em seu lugar, atuam como sítios de ligação para os fatores B e C2, promovendo a ativação do complemento. A importância do fator I pode ser observada em indivíduos com **deficiência genética no fator I**. Devido à ativação descontrolada do complemento, as proteínas do complemento são rapidamente depletadas, e essas pessoas sofrem repetidas infecções bacterianas, especialmente por bactérias ubíquas piogênicas.

Também existem proteínas plasmáticas com atividade de cofator para o fator I. O C4b é ligado por um cofator, denominado **proteína ligadora do C4b (C4BP)**, que atua principalmente como um regulador da via clássica na fase fluida. C3b está ligado à membrana celular por proteínas cofatores, como DAF e MCP. Essas moléculas reguladoras competem efetivamente com o fator B pela ligação ao C3b ligado à célula. Se o fator B “ganha”, como ocorre tipicamente nas superfícies dos patógenos, então mais convertase C3, C3bBb, se forma, e a ativação do complemento é amplificada. Se DAF e MCP “ganham”, como é o caso das células do hos-

Figura 2.43 A ativação do complemento é regulada por uma série de proteínas que servem para proteger as células do hospedeiro da lesão acidental. Essas atuam em diferentes estágios da cascata do complemento, dissociando os complexos ou catalisando a degradação enzimática das proteínas do complemento ligadas covalentemente. Os estágios na cascata do complemento são mostrados esquematicamente à esquerda, com as reações de controle à direita. A via alternativa da C3 convertase é regulada de forma similar por DAF, CR1, MCP e fator H.



pedeiro, o C3b ligado é catabolizado pelo fator I em iC3b e C3dg, e a ativação do complemento é inibida.

A competição entre DAF ou MCP e fator B pela ligação ao C3b ligado na superfície é um exemplo do segundo mecanismo para inibir a ativação do complemento nas membranas das células do hospedeiro. Inúmeras proteínas inibem competitivamente a ligação do C2 ao C4b ligado à célula e do fator B ao C3b ligado à célula, inibindo a formação da convertase. Essas proteínas se unem ao C3b e ao C4b na superfície celular e também medeiam a proteção contra o complemento por meio do terceiro mecanismo, que aumenta a dissociação das convertases C4b2a e C3bBb que já se formaram. As moléculas da membrana do hospedeiro que regulam o complemento por meio desses dois mecanismos incluem a DAF e o CR1, que promovem a dissociação da convertase em adição à sua atividade de cofator. Todas as proteínas que se unem às moléculas homólogas C4b e C3b compartilham uma ou mais cópias de um elemento estrutural denominado repetições curtas consenso (SCR), repetição da proteína de controle do complemento (CCP) ou (especialmente no Japão) o domínio sushi.

Além dos mecanismos para prevenir a formação da convertase C3 e a deposição de C4 e C3 nas membranas celulares, também existem mecanismos inibitórios que evitam a inserção imprópria dos complexos de ataque à membrana nas membranas. Vimos na Seção 2-21 que o complexo de ataque à membrana se polimeriza em moléculas de C5b liberadas pela ação da convertase C5. Esse complexo se insere principalmente nas membranas celulares adjacentes ao sítio da convertase C5, isto é, próximo ao sítio da ativação do complemento no patógeno. Entretanto, alguns complexos de ataque à membrana recém-formados podem difundir-se do sítio de ativação do complemento e inserir-se nas membranas celulares adjacentes do hospedeiro. Várias proteínas plasmáticas, incluindo, notavelmente, vitronectina, também conhecida como proteína-S, unem-se ao complexo C5b67 e inibem sua inserção ao acaso nas membranas celulares. A membrana do hospedeiro também contém a proteína intrínseca, **CD59** ou **protectina**, a qual inibe a ligação de C9 ao complexo C5b678 (ver Figura 2.43, linha inferior). O CD59 e o DAF estão ligados à superfície celular por uma cauda de glicosilfosfatidilinositol (GPI), como outras proteínas periféricas de membrana. Uma das enzimas envolvidas na síntese das caudas do GPI é codificada no cromossoma X. Em indivíduos com uma mutação somática em um clone de células hematopoiéticas, tanto o CD59 quanto o DAF não são funcionais. Isso causa a doença **hemoglobinúria paroxística noturna**, caracterizada por episódios de lise intravascular das hemácias pelo complemento. Somente as células que não possuem CD59 também são suscetíveis à destruição pela ativação espontânea da cascata do complemento.

Resumo

O sistema do complemento é um dos principais mecanismos pelo qual o reconhecimento do antígeno é convertido em uma defesa efetiva contra uma infecção inicial. O complemento é um sistema de proteínas plasmáticas que pode ser ativado diretamente pelos patógenos ou indiretamente por anticorpos unidos aos patógenos, levando a uma cascata de reações que ocorrem na superfície dos patógenos e que gera componentes ativos com várias funções efetoras. Existem três vias de ativação do complemento: a via clássica, que é ativada por patógenos ou indiretamente por anticorpos unidos à superfície dos patógenos; a via da MB-lectina e a via alternativa, que fornecem uma opção de amplificação para as outras duas vias. As três vias podem ser iniciadas independentemente de anticorpos, como parte da imunidade inata. Os eventos iniciais em todas as vias consistem em uma sequência de reações de clivagem na qual o maior produto da clivagem se liga covalentemente à superfície do patógeno e contribui

para a ativação do próximo componente. As vias convergem com a formação de uma enzima C3 convertase, que cliva o C3 para produzir o componente ativo do complemento, o C3b. A ligação de um grande número de moléculas de C3b ao patógeno é o evento central na ativação do complemento. Os componentes do complemento ligado, especialmente o C3b ligado e seus fragmentos inativos, são reconhecidos por receptores de complemento específicos das células fagocíticas, que englobam os patógenos opsonizados pelo C3b e seus fragmentos inativos. Os fragmentos pequenos de clivagem do C3, C4 e especialmente C5 recrutam fagócitos aos sítios de infecção e os ativam pela ligação a receptores específicos triméricos acoplados à proteína G. Essas atividades promovem a captação e a destruição dos patógenos pelos fagócitos. As moléculas de C3b que se ligam à C3 convertase iniciam os eventos tardios, com a ligação ao C5, tornando-o suscetível à clivagem por C2a ou Bb. O fragmento maior, C5b, desencadeia a reunião de um complexo de ataque à membrana, que pode resultar na lise de certos patógenos. A atividade dos componentes do complemento é modulada por um sistema de proteínas reguladoras que impede a lesão tecidual, como resultado da ligação inadvertida de componentes ativados do complemento às células do hospedeiro ou da ativação espontânea dos componentes do complemento no plasma.

Respostas inatas induzidas por infecção

Nesta última parte do capítulo, veremos as respostas induzidas da imunidade inata. Essas respostas dependem de citocinas e quimiocinas que são produzidas em resposta ao reconhecimento dos patógenos e serão apresentadas em primeiro lugar. As quimiocinas são uma grande família de moléculas quimioatraentes com um papel fundamental na migração dos leucócitos. Assim como as moléculas de adesão, elas também possuem um papel central nesse processo e serão aqui descritas brevemente. A seguir, descreveremos como as citocinas e as quimiocinas derivadas dos macrófagos promovem a resposta fagocítica por meio do recrutamento e da produção de novos fagócitos e moléculas opsonizantes, ao mesmo tempo que contêm a disseminação da infecção sistêmica por meio da ativação dos mecanismos de coagulação. Também veremos o papel das citocinas conhecidas como **interferons**, as quais são induzidas pela infecção viral, e de uma classe de células linfoides, conhecidas como **células NK** ou **matadoras naturais** (*natural killer*), que são ativadas pelos interferons e que contribuem na defesa inata do hospedeiro contra vírus e outros patógenos intracelulares. Discutiremos também os **linfócitos semelhantes ao inato (ILs)** que contribuem para as rápidas respostas contra a infecção atuando precocemente, mas que usam um grupo limitado de segmentos gênicos de receptores de antígeno (ver Seção 1-11) para produzir imunoglobulinas e receptores de células T. A resposta imune induzida pode, também, ter sucesso na eliminação da infecção ou contê-la enquanto a resposta adaptativa se desenvolve. A imunidade adaptativa acentua vários mecanismos efetores similares usados na resposta inata, mas é capaz de direcioná-los com maior precisão. Assim, células T antígeno-específicas ativam as propriedades microbicidas e de secreção das citocinas de macrófagos portadores de patógenos, ao passo que anticorpos ativam o complemento, atuando como opsoninas diretas para os fagócitos e estimulando as células NK a matar as células infectadas. Além disso, a resposta imune adaptativa usa as citocinas e as quimiocinas, de maneira semelhante à imunidade inata, na indução da resposta inflamatória que promove o influxo de anticorpos e de linfócitos efetores aos locais de infecção. Os mecanismos efetores descritos aqui atuam como os iniciadores para eventos posteriores da imunidade adaptativa.

2-23 Os macrófagos ativados secretam diversas citocinas que têm uma variedade de efeitos locais e distantes

As **citocinas** (ver Apêndice III) são pequenas proteínas (~25 kDa) liberadas por várias células do organismo, normalmente em resposta a um estímulo ativador, e induzem respostas por meio da ligação a receptores específicos. Podem atuar de forma autócrina, afetando o comportamento das células que liberam as citocinas, ou de forma parácrina, afetando o comportamento das células adjacentes. Algumas citocinas são estáveis o suficiente para atuar de maneira endócrina, afetando o comportamento de células distantes, embora isso dependa de sua capacidade de entrar na circulação e de sua meia-vida sanguínea.

As citocinas secretadas pelos macrófagos, em resposta aos patógenos, são um grupo de moléculas estruturalmente diversas que incluem a interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12, TNF- α e a quimiocina CXCL8 (formalmente conhecida como IL-8). O nome **interleucina (IL)**, seguido por um número (p. ex., IL-1, IL-2, e assim por diante), foi criado em uma tentativa de padronizar a nomenclatura para as moléculas secretadas que atuam nos leucócitos. Entretanto, isto se tornou confuso quando um número cada vez maior de citocinas com origem, estrutura e efeitos diversos foram descobertas; embora a designação IL ainda seja usada, espera-se que, eventualmente, uma nomenclatura com base na estrutura das citocinas seja desenvolvida. As citocinas e seus receptores são agrupados de acordo com sua estrutura nos apêndices do final deste livro (Apêndice III). Há duas principais famílias estruturais de citocinas: a **família das hematopoietinas**, que inclui os hormônios de crescimento e muitas interleucinas com funções tanto na imunidade inata quanto na adaptativa, e a **família do TNF**, o qual o protótipo é o TNF- α , os quais também atuam na imunidade inata e na adaptativa e incluem muitos membros ligados à membrana. Entre as interleucinas derivadas de macrófagos, a IL-6 pertence à grande família das hematopoietinas, o TNF- α obviamente pertence à família do TNF, e a IL-1 e a IL-12 são estruturalmente distintas. Todas apresentam importantes efeitos locais e sistêmicos que contribuem para a imunidade inata e a adaptativa e estão resumidas na Figura 2.44.

O reconhecimento de diversas classes de patógenos por fagócitos e células dendríticas podem envolver a sinalização através de vários receptores, como os diversos TLRs, e resultarem em algumas variações na indução de citocinas. Esse é o caminho pelo qual uma resposta apropriada pode ser seletivamente ativada com a liberação orquestrada de citocinas para a próxima fase da defesa do hospedeiro. Veremos como o TNF- α , o qual é induzido por patógenos carregadores de LPS, é particularmente importante na contenção da infecção por esses patógenos, e como a liberação de diferentes citocinas pode recrutar e ativar diferentes tipos de células efetoras.

2-24 As quimiocinas liberadas por fagócitos e células dendríticas recrutam células para os locais de infecção

Entre as citocinas liberadas no tecido infectado nas fases iniciais da infecção, estão os membros da família das citocinas quimioatraentes conhecidas como **quimiocinas** (listadas separadamente no Apêndice IV). Essas pequenas proteínas recentemente descobertas induzem quimiotaxia direta nas células responsivas da vizinhança. Devido ao fato de terem sido descobertas em ensaios para citocinas, elas foram inicialmente chamadas de interleucinas. A interleucina-8 (agora conhecida como CXCL8) foi a primeira quimiocina a ser clonada e caracterizada, permanecendo típica dessa família. Todas as quimiocinas estão relacionadas em suas sequências de aminoácidos, e seus receptores são todas proteínas integrais de membrana, contendo sete hélices transmembrânicas, que sinalizam através de um par de proteínas G. A estrutura atômica do receptor de quimiocina ainda não foi determinado, porém são similares a outros receptores de proteína G aos pares com sete hélices como a rodopsina (Figura 2.45) e o receptor acetilcolina

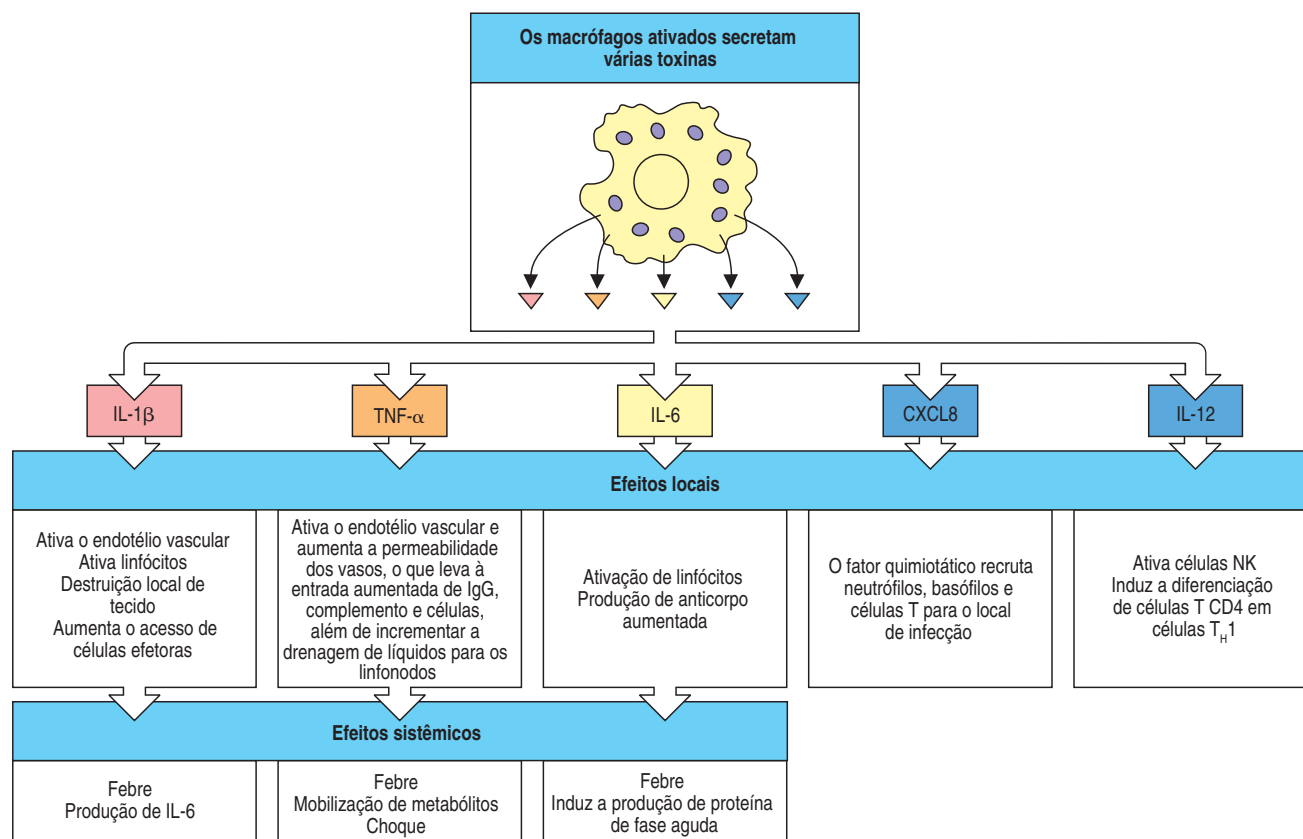


Figura 2.44 Importantes citocinas secretadas pelos macrófagos em resposta a produtos bacterianos incluem IL-1 β , IL-6, CXCL8, IL-12 e TNF- α . O TNF- α é um indutor de resposta inflamatória local que ajuda a conter as infecções. Ele também demonstra efeitos sistêmicos, muitos dos quais são prejudiciais (ver Seção 2-27). A quimiocina CXCL8 também está envolvida na resposta inflamatória local, auxiliando o recrutamento de neutrófilos para os locais de infecção. A IL-1, a IL-6 e o TNF- α desempenham um papel crítico na indução da resposta de fase aguda no fígado (ver Seção 2-26) e induzem febre, o que favorece a defesa efetiva do hospedeiro de vários modos. A IL-12 ativa as células NK e favorece a diferenciação das células T CD4 em T_H1 durante a imunidade adaptativa.

muscarínico. As quimiocinas atuam principalmente como quimioatraentes para leucócitos, recrutando monócitos, neutrófilos e outras células efetoras do sangue para os locais de infecção. Elas podem ser liberadas por diferentes tipos celulares e servem para guiar as células envolvidas na imunidade inata aos locais de infecção. Elas direcionam os linfócitos na imunidade adaptativa, como veremos nos capítulos 8-10. Algumas quimiocinas atuam no desenvolvimento e na migração dos linfócitos e na angiogênese (crescimento de novos vasos sanguíneos). As propriedades de uma variedade de quimiocinas estão descritas na Figura 2.46 (ver também Apêndice IV). Ainda não se sabe por que as quimiocinas são muitas, mas isso pode refletir sua importância no direcionamento das células para sua correta localização, como parece ser o caso dos linfócitos.

Os membros da família das quimiocinas pertencem a dois grandes grupos: as quimiocinas CC, com duas cisteínas adjacentes próximas à porção aminoterminal, e as quimiocinas CXC, nas quais dois resíduos de cisteína equivalentes estão separados por um aminoácido qualquer. Os dois grupos de quimiocinas atuam em diferentes grupos de receptores. As quimiocinas CC ligam-se aos receptores de quimiocinas CC, que até o momento são nove, designados CCR1-9. As quimiocinas CXC ligam-se a receptores CXC, que até o momento são seis, CXCR1-6. Esses receptores são expressos em diferentes tipos celulares, os quais são consequentemente atraídos por diferentes quimiocinas. Em geral, as quimiocinas CXC com um motivo tripeptídico Glu-Leu-Arg (ELR) imediatamente antes da primeira cisteína promovem a migração de neutrófilos. A CXCL8 é um exemplo desse tipo de quimiocina. Outras quimiocinas CXC que não possuem esse motivo, como a quimiocina de linfócito B (CXCL13), dirigem os linfócitos ao seu destino apropriado nas áreas de células B do baço, dos linfonodos e do intestino. As quimiocinas CC promovem a migração de monócitos, de linfócitos e de ou-

tros tipos celulares. Um exemplo é a proteína quimioatraente de macrófagos-1 (CCL2). A CXCL8 e a CCL2 têm funções similares, embora complementares. A CXCL8 induz os neutrófilos a deixarem a circulação sanguínea e migrarem para os tecidos adjacentes. A CCL2 atua nos monócitos, induzindo sua migração da circulação sanguínea para se tornarem macrófagos teciduais. Outras quimiocinas CC, tais como o CCL5, podem promover a infiltração de uma variedade de leucócitos para os tecidos, incluindo as células T efectoras (ver Seção 10-6), com determinadas quimiocinas atuando em diferentes subpopulações celulares. A única quimiocina com apenas uma cisteína conhecida (XCL1) foi originalmente denominada linfotactina e parece atrair precursores de células T para o timo pela ligação ao XCR1. A quimiocina fractalquina é pouco comum em vários aspectos: possui três resíduos de aminoácidos entre duas cisteínas, tornando-a uma quimiocina CX₃CL. Em geral, ocorre em duas formas – uma imersa na membrana de células endoteliais e epiteliais que as expressam, onde atuam como proteínas de adesão, e na forma solúvel liberada na superfície celular, que atua, como as outras quimiocinas, como um quimioatraente.

O papel das quimiocinas, como CXCL8 e CCL2, no recrutamento celular é duplo. Primeiro, elas atuam no rolamento dos leucócitos ao longo das células endoteliais nos locais de inflamação, convertendo esse rolamento em uma ligação estável pela indução de uma mudança conformacional nas moléculas de adesão conhecidas como integrinas de leucócitos. Isso permite que os leucócitos atravessem a parede dos vasos sanguíneos, infiltrando-se entre as células endoteliais, como veremos quando descrevermos o processo de extravasamento. Segundo, as quimiocinas direcionam a migração dos leucócitos através de um gradiente de moléculas de quimiocina ligadas à matriz extracelular e à superfície das células endoteliais. Esse gradiente aumenta de concentração na direção do local da infecção.

As quimiocinas podem ser produzidas por uma grande variedade de tipos celulares em resposta a produtos bacterianos, vírus e agentes que causam danos físicos, como sílica, alume ou cristais de urato, que ocorrem na gota. Dessa forma, a infecção ou o dano físico aos tecidos ativa a produção de quimiocinas e esse gradiente que pode direcionar os fagócitos para locais onde eles serão necessários. Além disso, os peptídeos que atuam como quimioatraentes para neutrófilos são produzidos pelas próprias bactérias. O peptídeo fMLP produzido por bactérias é um potente fator quimiotático de células inflamatórias, especialmente neutrófilos (ver Seção 2-6). O receptor fMLP é, também, um receptor acoplado à proteína G, como os receptores para as quimiocinas e para os fragmentos do complemento C5a, C3a e C4a. Dessa forma, há um mecanismo comum para a atração dos neutrófilos, seja pelo complemento, pelas quimiocinas ou pelos peptídeos bacterianos. Os neutrófilos são as primeiras células a chegarem em grande número aos locais de infecção; em seguida, são recrutados os monócitos e as células dendríticas imaturas.

O peptídeo C5a do complemento e as quimiocinas CXCL8 e CCL2 também ativam suas respectivas células-alvo, tanto que não são somente os neutrófilos e os macrófagos que são direcionados para os potenciais locais de infecção, mas, no processo, eles são preparados para enfrentar qualquer patógeno que possam encontrar no local. Os neutrófilos expostos ao CXCL8 e à citocina TNF- α são ativados e realizam respiração oxidativa, que gera radicais de oxigênio e óxido nítrico liberando o conteúdo de seus grânulos lisossômicos. Isso contribui tanto para a defesa do hospedeiro quanto para a destruição do tecido e a formação do pus, observado nos locais de infecção, principalmente por bactérias piogênicas.

As quimiocinas não atuam sozinhas no recrutamento celular. Elas também requerem a ação de mediadores vasoativos, para recrutar os leucócitos para as proximidades do endotélio vascular (ver Seção 2-5), e de citocinas, como TNF- α , para

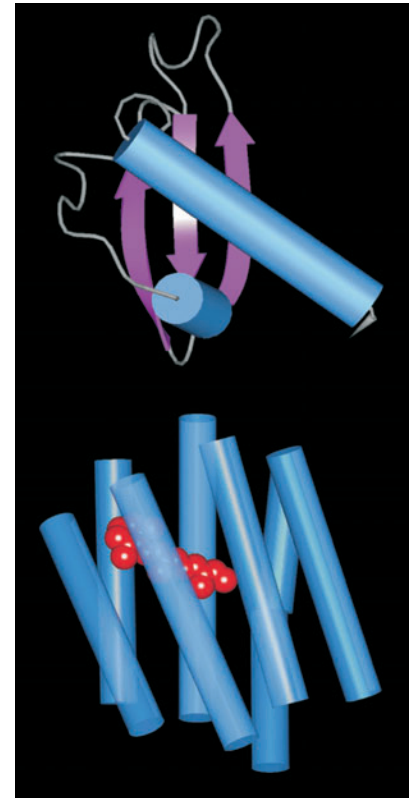


Figura 2.45 As quimiocinas são uma família de proteínas de estrutura similar que se ligam a receptores de quimiocinas, as quais são parte de uma grande família de receptores acoplados à proteína G. As quimiocinas são uma grande família de pequenas proteínas representadas aqui pela CXCL8 (a molécula no topo). Os receptores para as quimiocinas são membros de uma grande família de receptores de sete alças, os quais também incluem a proteína rodopsina, que é um fotorreceptor, e muitos outros. Eles possuem sete hélices transmembrana, e todos os membros dessa família interagem com a proteína G. A única estrutura determinada de proteína de membrana de sete hélices é a da proteína bacteriana bacteriorodopsina e está representada na estrutura inferior, onde é mostrada a orientação das sete hélices transmembrana (azul) com o seu ligante ligado (neste caso, o retinol) em vermelho. Essencialmente, toda esta estrutura fica imersa na membrana celular. Os cilindros representam as hélices α , e as setas, as fitas β .

induzir as moléculas de adesão necessárias nas células endoteliais. Retornaremos com as quimiocinas nos próximos capítulos, quando serão discutidas no contexto da resposta imune adaptativa. Agora veremos as moléculas que medeiam a adesão dos leucócitos ao endotélio e, então, descreveremos passo a passo o processo de extravasamento que ocorre com neutrófilos e monócitos.

Figura 2.46 Propriedades de algumas quimiocinas selecionadas. As quimiocinas classificam-se basicamente em dois grupos relacionados, porém distintos. As quimiocinas CXC, cujos genes no homem estão localizados principalmente agrupados no cromossoma 17, possuem um resíduo de aminoácido (X) entre duas cisteínas (C) invariáveis na região aminoterminal. As quimiocinas CC, que no homem são codificadas em sua maioria em uma região do cromossoma 4, possuem duas cisteínas invariáveis adjacentes. Essas classes podem ser posteriormente divididas pela presença ou ausência de um aminoácido terminal em triplet (ELR, ácido glutâmico, leucina e arginina) precedendo a primeira destas cisteínas invariáveis. Todas as quimiocinas que atraem neutrófilos possuem esse motivo, ao passo que a maioria das quimiocinas CXC, incluindo aquelas que interagem com receptores CXCR3, 4 e 5, não apresentam esse motivo. A quimiocina C, com apenas uma cisteína nesta localização, e a fractalquina, uma quimiocina CX₃C, estão codificadas em outras localizações do genoma. Cada quimiocina interage com um ou mais receptores e afeta um ou mais tipos celulares. Uma lista completa das quimiocinas e de seus receptores é apresentada no Apêndice IV.

Classe	Quimiocina	Produzida por	Receptores	Atrai	Principal efeito
CXC	CXCL8 (IL-8)	Monócitos Macrófagos Fibroblastos Queratinócitos Células endoteliais	CXCR1 CXCR2	Neutrófilos Células T virgens	Mobiliza, ativa e degranula os neutrófilos Angiogênese
	CXCL7 (PBP, β -TG NAP-2)	Plaquetas	CXCR2	Neutrófilos	Ativa neutrófilos Reabsorção de coágulos Angiogênese
	CXCL1 (GRO α) CXCL2 (GRO β) CXCL3 (GRO γ)	Monócitos Fibroblastos Endotélio	CXCR2	Neutrófilos Células T virgens Fibroblastos	Ativa neutrófilos Fibroplasia Angiogênese
	CXCL10 (IP-10)	Queratinócitos Monócitos Células T Fibroblastos Endotélio	CXCR3	Células T em repouso Células NK Monócitos	Imunoestimulante Antiangiogênico Promove a imunidade por T _H 1
	CXCL12 (SDF-1)	Células estromais	CXCR4	Células T virgens Progenitoras de células B (CD34 ⁺)	Célula B em desenvolvimento Alojamento dos linfócitos Compete com o HIV-1
	CXCL13 (BLC)	Células estromais	CXCR5	Células B	Alojamento dos linfócitos
CC	CCL3 (MIP-1 α)	Monócitos Células T Mastócitos Fibroblastos	CCR1, 3, 5	Monócitos Células T e NK Basófilos Células dendríticas	Compete com o HIV Defesa antiviral Promove a imunidade por T _H 1
	CCL4 (MIP-1 β)	Monócitos Macrófagos Neutrófilos Endotélio	CCR1, 3, 5	Monócitos Células T e NK Células dendríticas	Compete com o HIV
	CCL2 (MCP-1)	Monócitos Macrófagos Fibroblastos Queratinócitos	CCR2B	Monócitos Células T e NK Basófilos Células dendríticas	Ativa macrófagos Liberação de histamina pelos basófilos Promove a imunidade T _H 2
	CCL5 (RANTES)	Células T Endotélio Plaquetas	CCR1, 3, 5	Monócitos Células T e NK Basófilos Eosinófilos Células dendríticas	Degranula basófilos Ativa células T Inflamação crônica
	CCL11 (Eotaxina)	Endotélio Monócitos Epitélio Células T	CCR3	Eosinófilos Monócitos Células T	Papel na alergia
	CCL18 (DC-CK)	Células dendríticas	?	Células T virgens	Papel na ativação das células T virgens
C	XCL1 (Linfotactina)	CD8 ⁺ CD4 ⁺ Células T	CXCR1	Timócitos Células dendríticas Células NK	Trânsito e desenvolvimento dos linfócitos
CXXXC (CX ₃ C)	CX3CL1 (Fractalquina)	Monócitos Endotélio Células da microglia	CX ₃ CR1	Monócitos Células T	Adesão leucócito-endotélio Inflamação no cérebro

2-25 As moléculas de adesão celular controlam as interações entre os leucócitos e as células endoteliais durante uma resposta inflamatória

O recrutamento dos fagócitos ativados para os locais de infecção é uma das funções mais importantes da imunidade inata. O recrutamento ocorre como parte da resposta inflamatória e é mediado pelas moléculas de adesão célula-célula que são induzidas na superfície do endotélio dos vasos sanguíneos locais. Antes de considerarmos o processo de recrutamento de células inflamatórias, descreveremos algumas moléculas de adesão celular envolvidas.

Como os componentes do complemento, uma barreira significativa ao entendimento das moléculas de adesão celular é a sua nomenclatura. A maioria das moléculas de adesão celular, principalmente aquelas dos leucócitos, que são relativamente fáceis de serem analisadas funcionalmente, foram denominadas de acordo com seu anticorpo monoclonal específico e somente depois foram caracterizadas por clonagem gênica. Portanto, seus nomes não apresentam nenhuma relação com sua estrutura; por exemplo, os **antígenos funcionais leucocitários, LFA-1, LFA-2 e LFA-3**, são membros de duas famílias diferentes de proteínas. Na Figura 2.47, as moléculas de adesão estão agrupadas de acordo com sua estrutura molecular, a qual é mostrada de forma esquemática, juntamente com seus diferentes nomes, locais de expressão e ligantes. Três famílias de moléculas de adesão são importantes para o recrutamento dos leucócitos. As **selectinas** são glicoproteínas de membrana com um domínio distal semelhante à lectina que se liga a grupos de carboidratos específicos. Os membros desta família são induzidos no endotélio ativado e iniciam as interações leucócito:endotélio ligando-se a ligantes oligossacarídeos fucosilados nos leucócitos (ver Figura 2.47).

O próximo passo no recrutamento dos leucócitos depende de uma forte adesão, a qual é devida à ligação das **moléculas de adesão intercelulares (ICAMs)** do

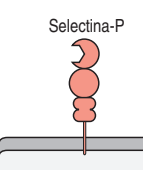
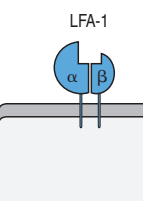
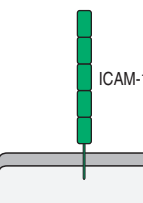
		Nome	Distribuição tissular	Ligante
Selectinas		Selectina-P (PADGEM, CD62P)	Endotélio ativado e plaquetas	Sialil-Lewis ^x , PSGL-1,
		Selectina-E (ELAM-1, CD62E)	Endotélio ativado	Sialil-Lewis ^x
Integrinas		$\alpha_1\beta_2$ (LFA-1, CD11a:CD18)	Monócitos, células T, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas	ICAMs
		$\alpha_M\beta_2$ (CR3, Mac-1, CD11b:CD18)	Neutrófilos, monócitos e macrófagos	ICAM-1, iC3b, fibrinogênio
		$\alpha_X\beta_2$ (CR4, p150.95, CD11c:CD18)	Células dendríticas, macrófagos e neutrófilos	iC3b
		$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49d:CD29)	Monócitos, macrófagos	Fibronectina
Superfamília de imunoglobulinas		ICAM-1 (CD54)	Endotélio ativado	LFA-1, Mac1
		ICAM-2 (CD102)	Endotélio em repouso, células dendríticas	LFA-1
		VCAM-1 (CD106)	Endotélio ativado	VLA-4
		PECAM (CD31)	Leucócitos ativados, junções célula-célula endoteliais	CD31

Figura 2.47 As moléculas de adesão envolvidas nas interações dos leucócitos. Várias famílias estruturais de moléculas de adesão atuam na migração leucocitária, no seu alojamento e nas interações célula-célula: as selectinas, as integrinas e as proteínas da superfamília de imunoglobulinas. A figura apresenta representações esquemáticas de um exemplo de cada família, uma lista de outros membros da família, também participantes das interações leucocitárias, sua distribuição celular e seus parceiros (ligantes) nas ações de adesão. Os componentes das famílias aqui apresentados se limitam àqueles que participam na inflamação e em outros mecanismos imunes inatos. As mesmas moléculas e outras que participam na imunidade adaptativa serão consideradas nos capítulos 8 e 10. A nomenclatura das diferentes moléculas destas famílias é confusa porque frequentemente reflete a forma como elas foram primeiro identificadas, em vez de suas características estruturais. Nomes alternativos para cada uma dessas moléculas de adesão estão entre parênteses. A sialil-Lewis^x, a qual é reconhecida pelas selectinas E e P, é um oligossacarídeo presente na superfície celular dos linfócitos circulantes. A sulfatação pode ocorrer no sexto átomo de carbono da galactose ou no N-acetil glicosamina, mas não em ambos.

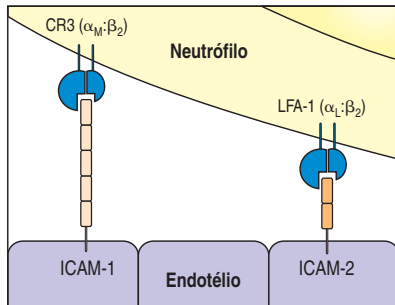


Figura 2.48 A adesão dos fagócitos ao endotélio vascular é mediada pelas integrinas. O endotélio vascular, quando ativado por mediadores inflamatórios, expressa duas moléculas de adesão: ICAM-1 e ICAM-2. Essas são ligantes para as integrinas expressas pelos fagócitos $\alpha_M\beta_2$ (também conhecidos por CR3, Mac-1 ou CD11b:CD18) e $\alpha_L\beta_2$ (também conhecidos por LFA-1 ou CD11a:CD18).

endotélio com proteínas heterodiméricas da família das **integrinas** dos leucócitos. As integrinas dos leucócitos, importantes para o extravasamento, são **LFA-1** ($\alpha_L\beta_2$, também conhecida como CD11a:CD18) e **CR3** ($\alpha_M\beta_2$, receptor do complemento tipo 3, também conhecido como CD11b:CD18 ou Mac-1; vimos o CR3 na Seção 2-19 como um receptor para o iC3b, mas este é somente um dos ligantes para essa integrina) e ambas se ligam tanto ao **ICAM-1** quanto ao **ICAM-2** (Figura 2.48). A forte adesão entre os leucócitos e as células endoteliais é promovida pela indução da ICAM-1 no endotélio inflamado e pela ativação de uma mudança conformacional de LFA-1 e CR3 em resposta às quimiocinas ligadas pelos leucócitos. A importância das integrinas dos leucócitos no recrutamento das células inflamatórias é ilustrada pela doença da **deficiência de adesão de leucócitos**, causada por um defeito na cadeia β_2 comum ao LFA-1 e CR3. As pessoas com essa doença sofrem de infecções bacterianas recorrentes e defeitos na cicatrização de feridas.

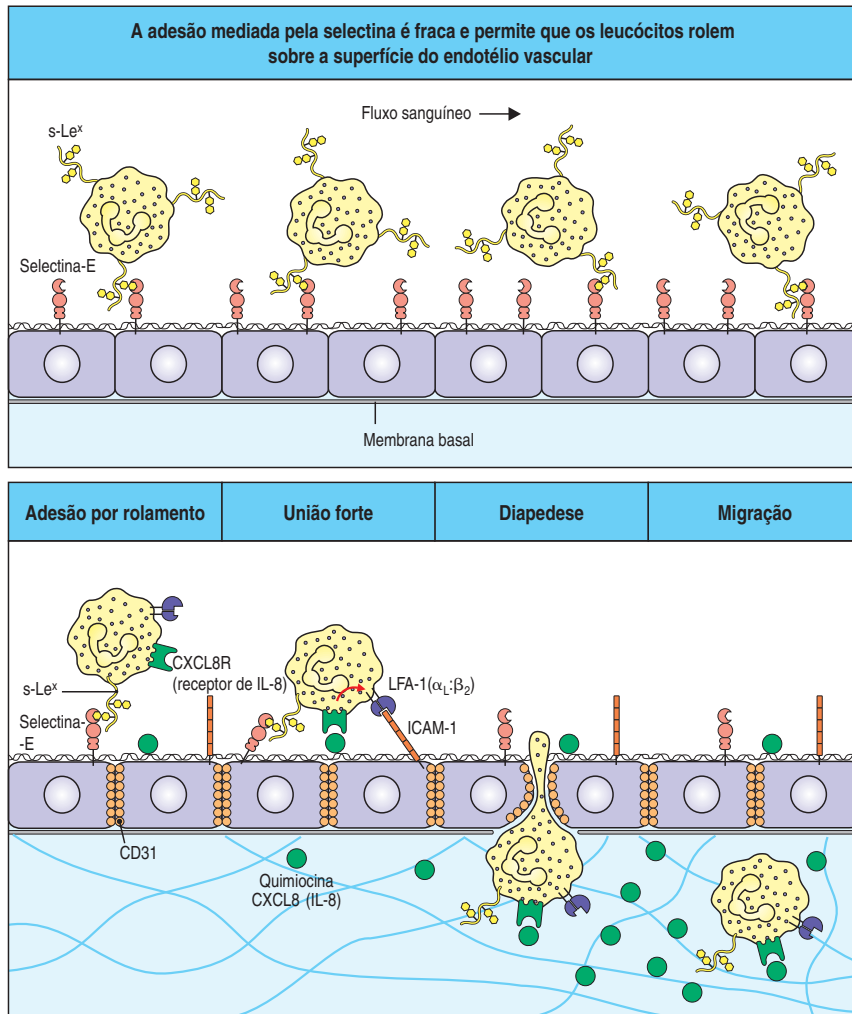
A ativação do endotélio é dirigida por interações com as citocinas dos macrófagos, principalmente o TNF- α , que induz uma rápida externalização dos grânulos nas células endoteliais chamados **corpos de Weibel-Palade**. Esses grânulos contêm **selectina-P** pré-formada, a qual é expressa em minutos na superfície das células endoteliais locais após a produção de TNF- α pelos macrófagos. Logo após a expressão da selectina-P na superfície celular, o mRNA que codifica para a **selectina-E** é sintetizado, e dentro de duas horas as células endoteliais estão expressando principalmente a selectina-E. Ambas as proteínas interagem com o sialil-Lewis^x sulfatado presente na superfície dos neutrófilos.

O endotélio em repouso possui baixos níveis de ICAM-2, aparentemente em todo o leito vascular. Este pode ser usado pelos monócitos circulantes para navegarem para fora dos vasos em direção aos seus sítios nos tecidos. Essa migração dos monócitos ocorre contínua e essencialmente de forma única. Entretanto, sob exposição ao TNF- α , a expressão local da ICAM-1 é fortemente induzida no endotélio dos pequenos vasos próximos ou no foco infeccioso. A ICAM-1, por sua vez, liga-se ao LFA-1 ou ao CR3 dos monócitos circulantes e dos leucócitos polimorfonucleados, principalmente neutrófilos, como apresentado na Figura 2.48. As moléculas de adesão celular desempenham muitos papéis no organismo, coordenando muitos aspectos do desenvolvimento dos tecidos e órgãos. Nesta breve descrição, consideraremos apenas aqueles que participam no recrutamento de células inflamatórias horas ou dias após o estabelecimento de uma infecção.

2-26 Os neutrófilos constituem a primeira população celular que atravessa as paredes dos vasos e entra nos locais de inflamação

Mudanças físicas que acompanham o início de uma resposta inflamatória foram descritas na Seção 2-5; aqui descreveremos passo a passo como as células efectoras necessárias são recrutadas aos locais de infecção. Sob condições normais, os leucócitos são mantidos no centro dos pequenos vasos sanguíneos, onde o fluxo é mais rápido. Nos locais de inflamação, os vasos são dilatados, e o fluxo sanguíneo é mais lento, permitindo que os leucócitos se movam do centro dos vasos e interajam com o endotélio vascular. Mesmo na ausência de infecção, os monócitos migram continuamente para os tecidos, onde se diferenciam em macrófagos. Durante uma resposta inflamatória, a indução de moléculas de adesão nas células endoteliais, pelo foco da infecção, bem como as mudanças induzidas nas moléculas de adesão expressas nos leucócitos, inicialmente neutrófilos e depois os monócitos, recrutam um grande número de leucócitos circulantes para o local de infecção. A migração dos leucócitos para fora dos vasos – processo conhecido como extravasamento – parece ocorrer em quatro etapas. Descreveremos esse processo como ocorre nos monócitos e nos neutrófilos (Figura 2.49).

O primeiro passo envolve as selectinas. A selectina-P aparece na superfície das células endoteliais poucos minutos após a exposição ao leucotrieno B₄, o frag-



mento do complemento C5a, ou histamina, a qual é liberada pelos mastócitos em resposta ao C5a. O aparecimento da selectina-P pode também ser induzido pela exposição ao TNF- α ou ao LPS, e ambos têm um efeito adicional na indução da síntese de uma segunda selectina, a selectina-E, que surge algumas horas depois na superfície das células endoteliais. Tais selectinas reconhecem a região sialil-Lewis^x sulfatado de certas glicoproteínas dos leucócitos expostas no ápice dos microvilos dos leucócitos. A interação das selectinas P e E com essas glicoproteínas permite que os monócitos e os neutrófilos se unam de forma reversível à parede vascular, de modo que os leucócitos circulantes possam rolar sobre o endotélio tratado com citocinas inflamatórias (Figura 2.49, quadro superior). Essa interação de adesão permite uma interação mais forte do próximo passo na migração dos leucócitos.

O segundo passo depende de interações entre as integrinas leucocitárias conhecidas como LFA-1 e CR3 e as moléculas endoteliais, como a ICAM-1, também induzidas nas células endoteliais por TNF- α e ICAM-2 (ver Figura 2.49, quadro inferior). A LFA-1 e o CR3 normalmente têm uma capacidade relativamente baixa de adesão, mas a CXCL8 ou outras quimiocinas, ligadas aos proteoglicanos na superfície das células endoteliais, desencadeiam uma alteração conformacional em LFA-1 e CR3 no rolamento dos leucócitos, o que aumenta muito as propriedades adesivas dos neutrófilos. Como consequência, o leucócito adere firmemente ao endotélio, e seu rolamento é interrompido.

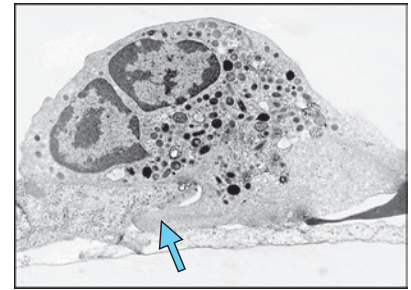


Figura 2.49 Os neutrófilos deixam o sangue e migram para os locais de infecção por um processo de várias etapas mediado por interações adesivas reguladas por citocinas e quimiocinas derivadas de macrófagos. A primeira etapa (quadro superior) envolve a união reversível dos leucócitos ao endotélio vascular por intermédio de ações entre selectinas induzidas no endotélio e seus ligantes carboidratos nos leucócitos, aqui ilustrados pela selectina-E e seu ligante, a porção sialil-Lewis^x (s-Le^x). Essa ligação não consegue ancorar as células contra a força do fluxo sanguíneo, e, em vez disso, as células rolam ao longo do endotélio, fazendo e desfazendo contatos continuamente. Entretanto, a ligação permite interações mais fortes, as quais somente resultam quando se ligam a citocinas como a CXCL8 em seu receptor específico no neutrófilo, disparando a ativação das integrinas LFA-1 e CX3 (Mac-1) (não mostrado). Citocinas inflamatórias como o TNF- α são também necessárias para induzir a expressão de moléculas de adesão como ICAM-1 e ICAM-2, o ligante dessa integrina, no endotélio vascular. A ligação ajustada entre o ICAM-1e a integrina mantém o rolamento e permite que o neutrófilo se mantenha comprimido entre as células do endotélio que formam a parede dos vasos sanguíneos (extravasamento). As integrinas leucocitárias LFA-1 e CR3 são necessárias ao extravasamento e à migração em direção a substâncias quimioatraentes. A adesão entre moléculas de CD31, expressas tanto no leucócito como na junção das células endoteliais, também parece contribuir para o extravasamento. O neutrófilo também precisa atravessar a membrana basal; ele a penetra com o auxílio de enzimas metaloproteínases de matriz expressa na superfície celular. Finalmente, o leucócito migra de acordo com um gradiente de concentração de quimiocina (aqui ilustrada como CXCL8) secretada pelas células no local da infecção. A microfotografia eletrônica mostra um neutrófilo extravasando entre duas células endoteliais. A seta azul indica o pseudópodo do neutrófilo que está inserindo entre as células endoteliais. (Fotografia [x 5.500] cortesia de I. Bird e J. Spragg.)

Na terceira fase, o leucócito extravasa ou cruza a parede endotelial. Essa etapa também envolve as integrinas leucocitárias LFA-1 e CR3, bem como uma interação adesiva posterior, dessa vez envolvendo uma molécula relacionada às imunoglobulinas, chamada **PECAM** ou **CD31**, expressa tanto nos leucócitos quanto nas junções intercelulares das células endoteliais. Essas interações permitem finalmente que o fagócito passe entre as células endoteliais. Ele, então, penetra na membrana basal com o auxílio de enzimas proteolíticas que degradam as proteínas da matriz extracelular da membrana basal. O movimento através da parede vascular é um processo conhecido como **diapedese**, que permite que os fagócitos entrem nos tecidos subendoteliais.

O quarto e último passo – o extravasamento – é a migração dos leucócitos através dos tecidos sob a influência das quimiocinas. As quimiocinas, como a CXCL8 e a CCL2 (ver Seção 2-24), são produzidas nos locais de infecção e se ligam aos proteoglicanos na matriz extracelular e em moléculas similares na superfície das células endoteliais. Isso forma um gradiente de concentração de quimiocinas associado à matriz em uma superfície sólida ao longo da qual os leucócitos podem migrar para o foco da infecção (ver Figura 2.49). A CXCL8 é liberada pelos macrófagos que encontram os patógenos e recruta neutrófilos, os quais penetram no tecido infectado em grande número no início da resposta induzida. Esse influxo normalmente atinge o máximo nas primeiras seis horas da resposta inflamatória, ao passo que os monócitos podem ser recrutados mais tarde, por meio da ação de quimiocinas, como a CCL2. Uma vez no sítio inflamatório, os neutrófilos são capazes de eliminar muitos patógenos por meio da fagocitose. Eles atuam como fagócitos efetores na resposta imune inata por meio de receptores que opsonizam ou capturam agentes infecciosos e seus componentes derivados por meio do reconhecimento imune inato, bem como pelo reconhecimento direto dos patógenos. Além disso, como veremos no capítulo 9, os neutrófilos atuam como fagócitos efetores na imunidade adaptativa humoral. A importância dos neutrófilos é ilustrada por doenças ou tratamentos que reduzem severamente o seu número. Esses pacientes apresentam **neutropenia** e são muito suscetíveis às infecções por numerosos patógenos e organismos comensais. Restaurando-se os níveis de neutrófilos nesses pacientes, pela transfusão de frações sanguíneas ricas em neutrófilos ou simplesmente pela estimulação de sua produção por fatores de crescimento específicos, pode-se corrigir essa suscetibilidade.

2-27 O fator de necrose tumoral- α é uma citocina importante que ativa a contenção local da infecção, mas induz choque quando liberada sistemicamente

Os mediadores inflamatórios também estimulam as células endoteliais a expressarem proteínas que ativam a coagulação sanguínea em pequenos vasos locais, obstruindo-os e interrompendo o fluxo sanguíneo. Isso pode ser importante na tentativa de impedir que o agente infeccioso entre na corrente circulatória e se dissemine para os órgãos do corpo através da circulação. Em vez disso, o fluido que vazou para os tecidos nas fases iniciais da infecção transporta o patógeno na linfa, normalmente nas células dendríticas, para os linfonodos regionais, onde a resposta imune adaptativa pode ser iniciada. A importância do TNF- α na contenção da infecção localizada é ilustrada por experimentos nos quais coelhos são infectados localmente com uma bactéria. Normalmente, a infecção é contida no local de inoculação, mas, se também for administrada uma injeção de anticorpo anti-TNF- α , para bloquear a ação do TNF- α , a infecção se espalha para outros órgãos através do sangue.

Uma vez que a infecção se dissemina para a corrente sanguínea, os mesmos mecanismos pelos quais o TNF- α contém a infecção local com tanta eficiência se tornam catastróficos (Figura 2.50). A presença de infecção na corrente sanguínea, ou sepse, é acompanhada pela liberação de TNF- α pelos macrófagos no fígado,

no baço e em outros locais sistêmicos. A liberação sistêmica de $\text{TNF-}\alpha$ causa vasodilatação, que leva à perda da pressão sanguínea, aumento da permeabilidade vascular, levando à perda do volume plasmático e eventualmente ao choque. No choque séptico, a coagulação intravascular disseminada (coagulação sanguínea) é igualmente ativada pelo $\text{TNF-}\alpha$, levando à formação de coágulos nos pequenos vasos e ao grande consumo de proteínas da coagulação, de modo que o paciente perde a capacidade de coagular o sangue de forma adequada. Essa condição frequentemente leva à falência de órgãos vitais, como rins, fígado, coração e pulmões, que ficam rapidamente comprometidos pela insuficiência de perfusão normal. Consequentemente, o choque séptico apresenta um elevado índice de mortalidade.

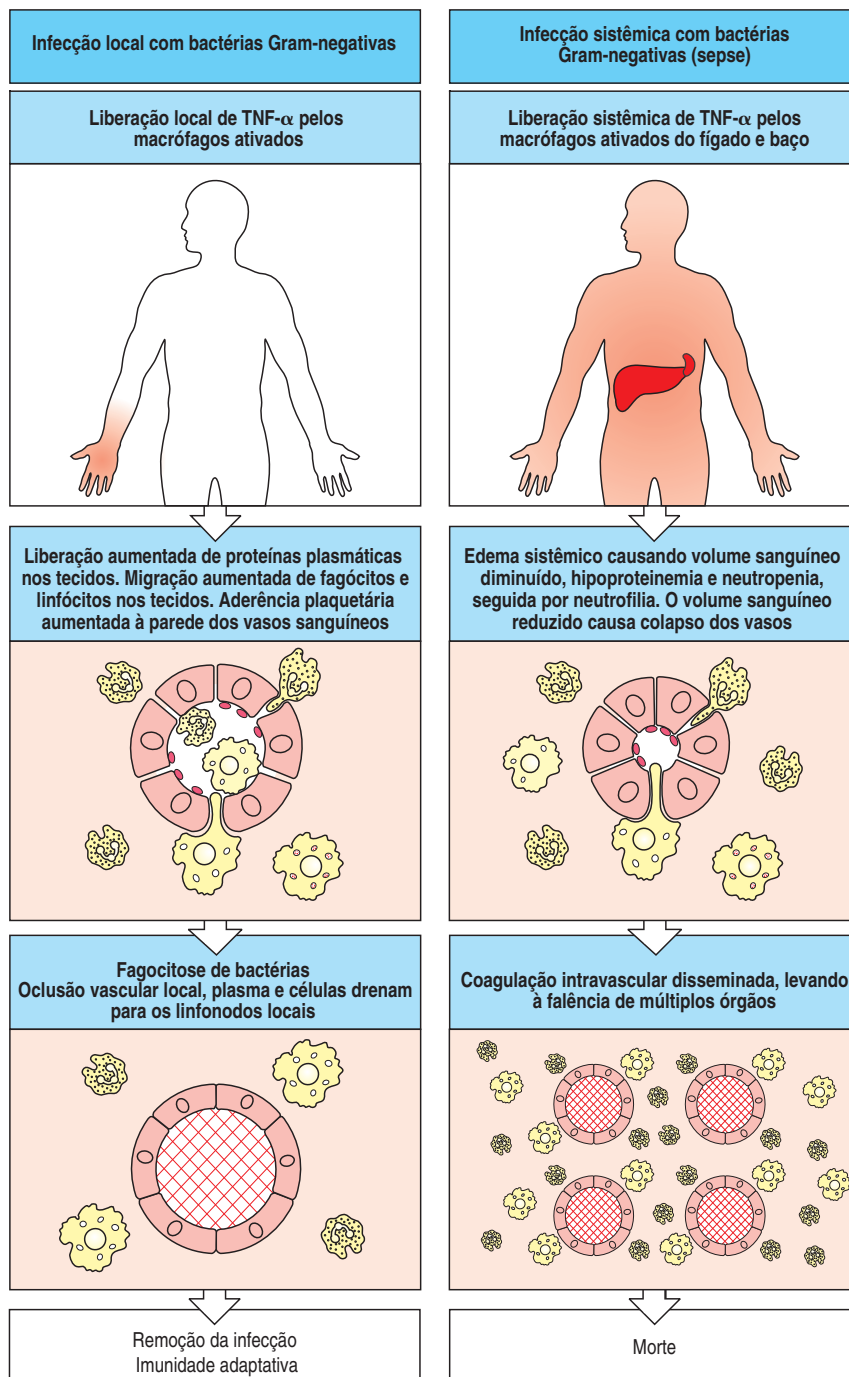
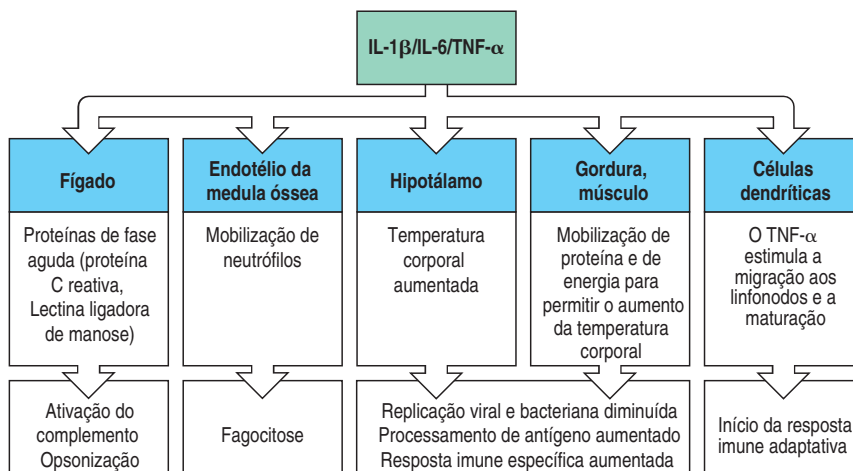


Figura 2.50 A liberação de $\text{TNF-}\alpha$ pelos macrófagos induz efeitos locais protetores, mas o $\text{TNF-}\alpha$ pode ter efeitos prejudiciais quando liberado sistemicamente. Os quadros à esquerda mostram as causas e as consequências da liberação local de $\text{TNF-}\alpha$; os quadros à direita mostram as causas e as consequências da liberação sistêmica. Tanto os quadros da direita como os da esquerda mostram os efeitos comuns do $\text{TNF-}\alpha$, que atua nos vasos sanguíneos, especialmente nas vênulas, aumentando o fluxo de sangue, a permeabilidade a líquidos, proteínas e células, e a adesividade endotelial de leucócitos e plaquetas (painel central). A liberação local permite, assim, um influxo de líquidos, de proteínas e de células ao tecido infectado, com participação na defesa do hospedeiro. Mais tarde, os pequenos vasos se fecham (último painel à esquerda), prevenindo a disseminação da infecção para o sangue, e o líquido drena para os linfonodos regionais, onde se inicia a resposta imune adaptativa. Se existir uma infecção sistêmica ou sepsis, com bactérias que induzem produção de $\text{TNF-}\alpha$, o $\text{TNF-}\alpha$ é liberado na circulação sanguínea pelos macrófagos no fígado e no baço e atua de maneira semelhante em todos os vasos sanguíneos pequenos (último painel à direita). O resultado é o choque, a coagulação intravascular disseminada com depleção dos fatores de coagulação e consequente hemorragia, a falência múltipla de órgãos e, frequentemente, a morte.

Figura 2.51 As citocinas TNF- α , IL-1 e IL-6 têm um amplo espectro de atividades biológicas que auxiliam a coordenar as respostas do organismo contra a infecção. A IL-1, a IL-6 e o TNF- α ativam os hepatócitos para sintetizar as proteínas da fase aguda, e o endotélio da medula óssea, para liberar neutrófilos. As proteínas da fase aguda atuam como opsoninas, ao passo que a eliminação de patógenos opsonizados é aumentada pelo recrutamento reforçado dos neutrófilos da medula óssea. A IL-1, a IL-6 e o TNF- α também são pirógenos endógenos, elevando a temperatura corporal; acredita-se que isso ajude a eliminar as infecções. Um importante efeito dessas citocinas é sua ação sobre o hipotálamo, alterando a regulação da temperatura corporal, e sobre as células musculares e adiposas, alterando a mobilização de energia para aumentar a temperatura corporal. Em temperaturas elevadas, as replicações bacteriana e viral são reduzidas, e a resposta imune adaptativa atua mais eficientemente.

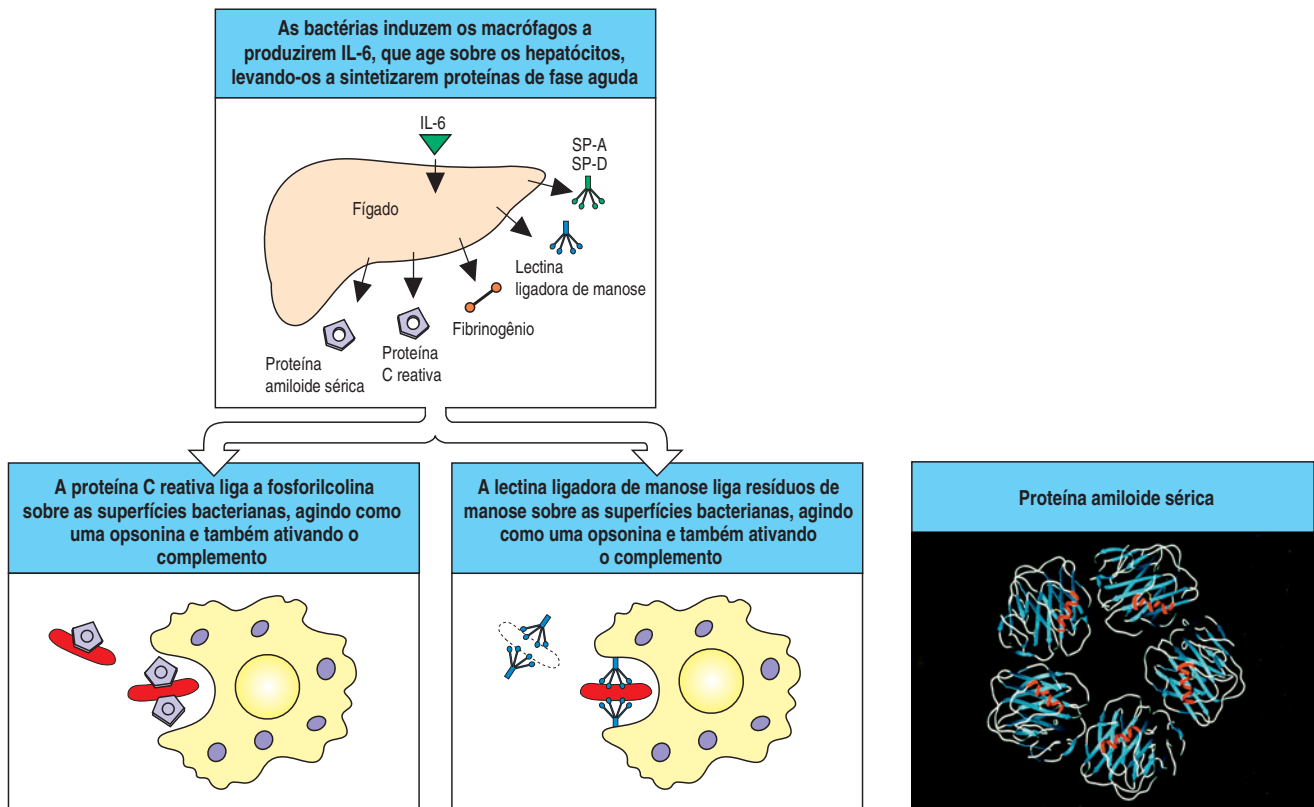


Camundongos com o gene mutante para o receptor do TNF- α são resistentes ao choque séptico, mas, por outro lado, são incapazes de controlar a infecção local. As características que tornam o TNF- α tão valioso no controle da infecção local são precisamente aquelas que lhe permitem desempenhar um papel central na patogênese do choque séptico. É claro que, do ponto de vista da conservação evolutiva do TNF- α , seus benefícios superpujam as consequências devastadoras de sua liberação sistêmica.

2-28 As citocinas liberadas pelos macrófagos ativam a resposta de fase aguda

Além de seus importantes efeitos locais, as citocinas produzidas pelos macrófagos apresentam efeitos à distância, que contribuem para a defesa do hospedeiro. Um desses efeitos é a elevação da temperatura corporal, mediada por TNF- α , IL-1 β e IL-6. Esses são denominados **pirógenos endógenos**, pois causam febre e derivam de uma fonte endógena, e não de componentes bacterianos como o LPS, o qual é um **pirógeno exógeno**. Os pirógenos endógenos causam febre por induzir a síntese de prostaglandinas E2 pela enzima ciclooxigenase-2, a expressão na qual é induzida por essas citocinas. A prostaglandina-2, então, atua no hipotálamo, resultando em aumento da produção de calor pelo tecido adiposo marrom e aumento da vasoconstrição, diminuindo a temperatura através da perda do excesso de calor através da pele. Os pirógenos exógenos são capazes de induzir febre por indução da produção de pirógenos endógenos e, também, pela indução direta da ciclooxigenase-2, como consequência da sinalização através do TLR-4, que leva à produção da prostaglandina E2. A febre geralmente é benéfica para a defesa do hospedeiro. A maioria dos patógenos cresce melhor em baixas temperaturas, e as respostas imune adaptativas são mais intensas em temperaturas mais elevadas. As células do hospedeiro também são protegidas dos efeitos deletérios do TNF- α em temperaturas elevadas.

A Figura 2.51 resume os efeitos de TNF- α , IL-1 e IL-6. Um dos efeitos mais importantes é o início de uma reação conhecida como **resposta de fase aguda** (Figura 2.52). Essa reação envolve uma alteração na síntese de proteínas secretadas pelo fígado no plasma sanguíneo e resultam da ação de IL-1, IL-6 e TNF- α nos hepatócitos. Na resposta de fase aguda, os níveis de algumas proteínas plasmáticas caem, ao passo que os de outras aumentam marcadamente. As proteínas cuja síntese é induzida por TNF- α , IL-1 e IL-6 são chamadas **proteínas de fase aguda**. Algumas dessas proteínas são de especial interesse porque mimetizam a ação dos anticorpos, mas, ao contrário deles, essas proteínas têm ampla especificidade para padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) e dependem somente da presença das citocinas para sua produção.



Uma dessas proteínas – a **proteína C reativa** – é um membro da família de proteínas das **pentraxinas**, assim denominadas porque são formadas por cinco subunidades idênticas. A proteína C reativa é outro exemplo de uma molécula que reconhece patógenos e se liga à porção fosfocolina de certos lipopolissacarídeos da parede celular de bactérias e de fungos. A fosfocolina também é encontrada em fosfolípidos da membrana celular de mamíferos, embora em uma forma que não pode ligar-se à proteína C reativa. Quando a proteína C reativa se liga a uma bactéria, ela é capaz não apenas de opsonizá-la, como também de ativar a cascata do complemento pela ligação com o C1q, o primeiro componente da via clássica de ativação do complemento, como aprendemos na Seção 2-13. A interação com o C1q envolve as partes semelhantes ao colágeno do C1q, ao invés do contato da cabeça globular à superfície dos patógenos; no entanto, a mesma cascata de reações é iniciada.

A segunda proteína de fase aguda de interesse é a lectina ligadora de manose, que já foi vista como uma molécula ligadora de patógenos (ver Figura 2.15) e como ativadora da cascata do complemento (ver Seção 2-14). A lectina ligadora de manose é encontrada no soro normal em baixos níveis, mas também é produzida em quantidades aumentadas durante a resposta de fase aguda. Ela atua como uma opsonina para os monócitos, os quais, ao contrário dos macrófagos teciduais, não expressam o receptor manose dos macrófagos. Duas outras proteínas com propriedades opsonizantes que são produzidas pelo fígado em quantidades crescentes durante a resposta de fase aguda são as proteínas surfactantes pulmonares SP-A e SP-D (ver Seção 2-6). Estas são encontradas juntamente com os macrófagos no fluido alveolar dos pulmões e são importantes para promover a fagocitose de patógenos respiratórios, como o *Pneumocystis carinii* – um dos principais causadores de pneumonia em pacientes com AIDS.

Dessa forma, dentro de um ou dois dias, a resposta de fase aguda fornece ao hospedeiro duas proteínas com propriedades funcionais de anticorpo, capazes de li-

Figura 2.52 A resposta de fase aguda produz moléculas que se ligam a bactérias, mas não a células do hospedeiro. As proteínas da fase aguda são produzidas pelas células hepáticas em resposta à IL-6 liberada pelos macrófagos na presença de bactérias. Esses compostos incluem a proteína amiloide sérica (SAP) (em camundongos, mas não em humanos), a proteína C reativa (CRP), o fibrinogênio e a lectina ligadora de manose (MBL). A SAP e a CRP são homólogas quanto à estrutura; ambas são pentraxinas, formando discos de cinco membros, como é mostrado para a SAP (fotografia à direita). A CRP liga-se à fosforilcolina nas superfícies bacterianas, embora não a reconheça na forma em que é encontrada nas membranas das células do hospedeiro. Ambas podem agir como opsoninas, além de ativarem a via clássica do complemento, ligando-se ao C1q para aumentar a opsonização. A MBL é um membro da família das colectinas, que inclui as proteínas surfactantes de pulmão SP-A e SP-D. Sua estrutura também se assemelha à do C1q. Como o CRP, a MBL pode agir como uma opsonina, assim como o SP-A e o SP-D. (Fotografia cortesia de J. Emsley.)

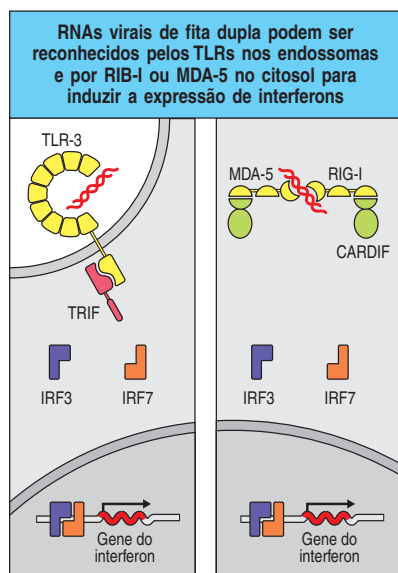


Figura 2.53 RNA de fita dupla induz a expressão de interferon pela ativação de fatores regulatórios do interferon IRF3 e IRF7. Longos RNAs de fita dupla podem ser reconhecidos por receptores semelhantes ao Toll TLR-3, os quais estão presentes nos endossomas (painel à esquerda). TLR-3 sinaliza através de moléculas adaptadoras TRIF, para ativar o fator de transcrição IRF3 e IRF7. Similarmente, o receptor intracelular RIG-I e MDA-5 também liga RNAs de fita dupla longos (painel à direita) e ativa IRF3 e IRF7, mas, neste caso, através da proteína adaptadora CARDIF (CARD adaptador indutor de IFN- β). IRF3 e IRF7 ativados podem formar, ambos, homodímeros (não apresentado), e IRF3:IRF7, heterodímeros que entram no núcleo e ativam a transcrição de vários genes, principalmente aqueles do IFN- α e IFN- β .

gar vários patógenos. No entanto, ao contrário dos anticorpos, que veremos nos capítulos 3 e 9, elas não possuem diversidade estrutural e são produzidas em resposta a qualquer estímulo que ative a liberação de TNF- α , IL-1 e IL-6. Contudo, diferentemente dos anticorpos, sua síntese não é induzida e orientada especificamente.

Um efeito final à distância das citocinas produzidas pelos macrófagos é induzir uma **leucocitose**, ou seja, um aumento nos neutrófilos circulantes. Os leucócitos provêm de duas fontes: a medula óssea, da qual os leucócitos maduros são liberados em número elevado, e os sítios nos vasos sanguíneos, onde os leucócitos aderem fracamente às células endoteliais. Assim, os efeitos dessas citocinas contribuem para o controle da infecção, enquanto se desenvolve a resposta imune adaptativa. Como mostra a Figura 2.51, o TNF- α também tem um papel no estímulo à migração de células dendríticas dos seus sítios nos tecidos periféricos para os linfonodos e sua maturação em células não-fagocíticas apresentadoras de antígenos, mas altamente coestimulada.

2-29 Os interferons induzidos pela infecção viral contribuem para a resposta do hospedeiro

A infecção celular por vírus induz a produção de proteínas conhecidas como interferons, porque interferem com a replicação viral em cultura de células de tecidos previamente não-infectados. Acredita-se que desempenhem um papel similar *in vivo*, bloqueando a disseminação dos vírus para células não-infectadas. Essas moléculas efetoras antivirais, chamadas de **interferon- α (IFN- α)** e de **interferon- β (IFN- β)**, são completamente diferentes do **interferon- γ (IFN- γ)**. Esta citocina não é diretamente induzida pela infecção viral, embora seja produzida mais tarde e possua papel importante na resposta imune adaptativa aos patógenos intracelulares, como veremos a seguir. O IFN- α , na verdade uma família de várias proteínas intimamente relacionadas, e o IFN- β , que é produto de um único gene, são sintetizados por muitos tipos de células após a infecção viral. Acredita-se que a síntese do interferon ocorra em resposta à presença de RNA de dupla fita, pois é um potente indutor da síntese do interferon α e β . O RNA de dupla fita compõe o genoma de alguns vírus e pode ser produzido como parte do ciclo infeccioso de todos os vírus. Embora os RNA de fita dupla sejam encontrados em células de mamíferos, estão presentes apenas como moléculas relativamente curtas, normalmente menores que 100 nucleotídeos, ao passo que os genomas fita dupla de RNA tem um comprimento de milhões de nucleotídeos. Portanto, moléculas grandes de dupla fita de RNA podem ser o elemento comum da indução do interferon; assim, moléculas grandes são reconhecidas como padrões moleculares distintos pelo receptor semelhante ao Toll, TLR-3 (Figura 2.53), o qual induz a síntese de IFN- α e IFN- β .

Longos RNAs virais de dupla fita podem induzir a expressão de interferons por ativar as proteínas citoplasmáticas **RIG-1** e **MDA-5** (ver Figura 2.53). Essas proteínas têm domínios semelhantes à RNA helicase que se ligam ao RNA de fita dupla e dois domínios CARD (ver Seção 2-9) que permite, então, interagir com proteínas adaptadoras dentro da célula para liberar o sinal que o RNA viral está presente. O adaptador liga aos dois ligantes da fita dupla de RNA, RIG-1 e MDA-5 para a ativação dos fatores regulatórios do interferon IRF3 e IRF7, fatores de transcrição que induzem a produção de IFN- α e IFN- β .

Os interferons contribuem de várias maneiras para a defesa do hospedeiro contra a infecção viral (Figura 2.54). Um efeito óbvio e importante dos interferons é a indução de um estado de resistência à replicação viral em todas as células. Os IFN- α e IFN- β são secretados pela célula infectada e se ligam a um receptor celular comum, conhecido como **receptor de interferon**, em células infectadas e em células próximas não-infectadas. O receptor de interferon, assim como outros receptores de citocinas, é acoplado a uma **tirosina quinase da família Janus**, por meio da qual ele sinaliza. Essa via de sinalização, a qual será descrita no capítulo

6 com detalhe, induz rapidamente a transcrição de um novo gene como a quinase da família Janus que diretamente fosforila os ativadores de transdução de sinais de transcrição, conhecidos como proteínas **STAT**. As proteínas STAT entram nos núcleos, onde ativam a transcrição de inúmeros genes diferentes, incluindo aqueles que codificam proteínas que contribuem para a inibição da replicação viral.

Uma dessas é a enzima **oligoadenilato sintetase**, que polimeriza o ATP em uma série de oligômeros com ligações 2'-5' (os nucleotídeos nos ácidos nucleicos normalmente apresentam ligações 3'-5'). Esses ativam uma endorribonuclease que, então, degrada o RNA viral. Uma segunda proteína ativada pelo IFN- α e IFN- β é uma serina-treonina quinase, denominada **quinase PKR**. Essa enzima fosforila o fator de iniciação eucariótico da síntese de proteínas, o eIF-2, inibindo a tradução e contribuindo para a inibição da replicação viral. Uma outra proteína induzida pelo interferon, chama **Mx**, é conhecida por ser necessária à resistência celular à replicação do vírus influenza. Os camundongos que não possuem o gene para o Mx são altamente suscetíveis à infecção pelo vírus influenza, enquanto os camundongos que produzem Mx não são suscetíveis. Uma outra maneira pela qual os interferons atuam na imunidade inata é ativando células NK, as quais podem matar a célula infectada pelo vírus, como descrito com mais detalhes na próxima seção.

Por último, os interferons têm um papel mais geral no processo de reconhecimento do patógeno, o sistema imune inato está por trás e aumenta a ativação da resposta imune adaptativa. Já discutimos como é o reconhecimento do RNA dupla fita pelo TLR-3 que pode levar à indução do IFN- α e IFN- β . Outros TLRs, notavelmente o TLR-4, pode induzir esses interferons em resposta ao reconhecimento dos componentes da parede celular de bacteriana. Por sua vez, os interferons induzem a expressão de moléculas coestimulatórias de macrófagos e células dendríticas, o qual as torna capazes de atuarem como células apresentadoras de antígenos que podem ativar plenamente células T (ver Seção 1-7). Consequentemente, o macrófago e a célula dendrítica que se tornaram ativados quando seus receptores semelhantes ao Toll se ligaram ao patógeno são, por sua vez, capazes de sinalizar para outros macrófagos e células dendríticas e recrutá-los para iniciar a resposta imune adaptativa. IFN- α e IFN- β , também, estimulam o aumento da expressão de moléculas do MHC de classe I em todos os tipos de células. Os linfócitos T citotóxicos do sistema imune adaptativo reconhecem células infectadas por vírus pelo complexo de antígenos virais e pelas moléculas do MHC de classe I exibidas na sua superfície (ver Figura 1.30), e, também indiretamente, interferons ajudam na promoção da morte da célula infectada por vírus através das células T CD8 citotóxicas.

Quase todos os tipos celulares podem produzir IFN- α e IFN- β , se necessário, porém algumas células parecem ser especializadas na tarefa. As **células dendríticas plasmocitoides** (também conhecidas como células produtoras de interferons ou células produtoras naturais de interferon) são células dendríticas circulantes que se acumulam no tecido linfóide periférico durante a infecção e podem secretar mais de 1.000 vezes mais interferons que outro tipo de célula. Essas serão descritas com mais detalhes no capítulo 8.

2-30 As células NK são ativadas por interferons e citocinas derivadas de macrófagos para atuarem como uma defesa precoce contra certas infecções intracelulares

As **células NK** se desenvolvem na medula óssea a partir de um progenitor linfóide comum e circulam no sangue. Elas são maiores do que os linfócitos B e T, possuem grânulos citoplasmáticos distintos e são funcionalmente identificadas por sua habilidade em matar certas linhagens celulares de tumores linfóides *in vitro*, sem a necessidade de imunização ou de ativação prévia. O mecanismo de morte pelas células NK é o mesmo usado pelos linfócitos T citotóxicos gerados durante a resposta imune adaptativa; os grânulos citotóxicos são liberados na superfície da célula-alvo ligada, e as proteínas efetoras penetram na membrana celular e induzem a morte

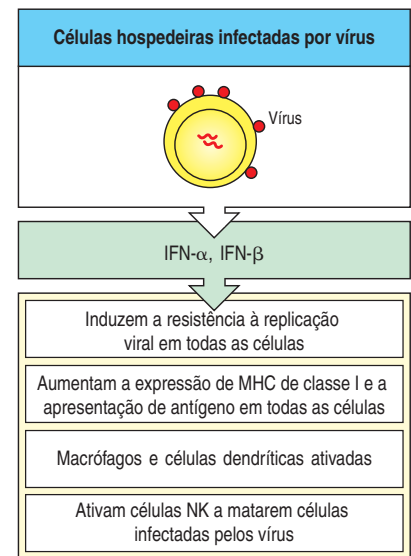


Figura 2.54 Os interferons são proteínas antivirais produzidas pelas células em resposta à infecção viral. Os interferons α e β têm três funções principais. Primeiro, induzem a resistência à replicação viral ativando os genes celulares que destroem o RNAm e inibem a tradução da proteína viral e de parte da proteína do hospedeiro. Segundo, eles podem induzir a expressão do MHC de classe I na maioria dos tipos celulares do organismo, aumentando, assim, sua resistência às células matadoras naturais (NK); eles também podem induzir um aumento na síntese das moléculas MHC de classe I nas células recém-infectadas pelo vírus, tornando-as, assim, mais suscetíveis à morte pelas células T CD8 citotóxicas (ver Capítulo 8). Terceiro, eles ativam as células NK, que, então, matam as células infectadas pelos vírus seletivamente.

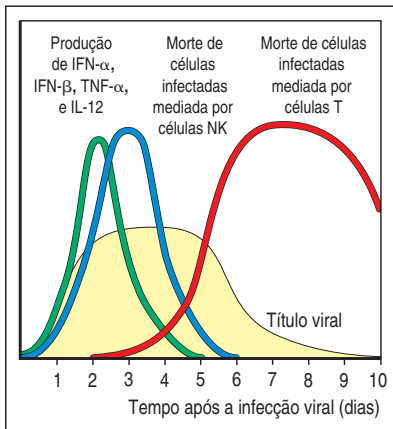


Figura 2.55 As células matadoras naturais (NK) são um componente precoce da defesa do hospedeiro contra as viroses. Experimentos em camundongos têm mostrado que os interferons α e β e as citocinas TNF- α e IL-12 aparecem primeiro, seguidos por uma onda de células NK, as quais, em conjunto, controlam a replicação do vírus, mas não o eliminam. A eliminação do vírus é concluída quando são produzidas células T CD8 específicas. Sem as células NK, os níveis de certos vírus são muito mais elevados nos primeiros dias da infecção e podem ser letais se não forem tratados eficazmente com drogas antivirais.

celular programada. No entanto, a morte pela célula NK é ativada por receptores invariáveis que reconhecem componentes na superfície das células infectadas e atuam na defesa do hospedeiro na fase precoce da infecção por diversos patógenos intracelulares, particularmente os herpes vírus e o parasita protozoário *Leishmania*. As células NK são classificadas como parte do sistema imune inato por causa de seus receptores invariáveis.

As células NK são ativadas em resposta aos interferons ou às citocinas derivadas de macrófagos. Embora as células NK que possam matar alvos sensíveis podem ser isoladas de indivíduos não-infectados, essa atividade é aumentada de 20 a 100 vezes quando elas são expostas aos IFN- α e IFN- β ou ao fator de ativação das células NK, IL-12, que é uma das citocinas produzidas precocemente em muitas infecções. As células NK ativadas servem para conter a infecção viral, enquanto a resposta imune adaptativa produz células T citotóxicas antígeno-específicas que podem eliminar a infecção (Figura 2.55). Até o presente, a única pista com relação à função fisiológica das células NK em humanos foi observada em pacientes deficientes de células NK, os quais são extremamente sensíveis às fases iniciais das infecções por herpes vírus. Observações similares foram feitas recentemente em camundongos infectados com outro vírus herpes, o citomegalovírus murino.

A IL-12, agindo em sinergia com o TNF- α , pode, também, estimular a produção de grandes quantidades de IFN- γ pelas células NK, e esse IFN- γ secretado é crucial no controle de algumas infecções, antes que as células T CD8 citotóxicas tenham sido ativadas para a síntese dessa citocina. Essa produção precoce de IFN- γ pelas células NK podem influenciar na resposta das células T CD4 para agentes infecciosos, incluindo a ativação das células T CD4 para diferenciarem-se em células Inflamatórias T_H1 capazes de ativar macrófagos (ver Seção 8-19).

2-31 As células NK possuem receptores para as moléculas próprias que inibem sua ativação contra células hospedeiras não-infectadas

Se as células NK medeiam a defesa do hospedeiro contra vírus e outros patógenos, elas devem ter algum mecanismo capaz de distinguir as células infectadas das não-infectadas. Ainda não se descobriu como isso ocorre exatamente, mas é sabido que as células NK são ativadas por uma combinação de reconhecimento direto de mudanças nas glicoproteínas da superfície celular. Essas mudanças são induzidas por estresse metabólico, tais como transformações malignas, virais ou infecções bacterianas, juntamente com o reconhecimento do “próprio alterado”, o qual está envolvido com mudanças na expressão de moléculas do MHC. A expressão alterada das moléculas MHC de classe I pode ser uma característica comum às células infectadas por patógenos intracelulares, pois muitos deles desenvolveram estratégias para interferir com a habilidade das moléculas MHC de classe I de capturar e apresentar peptídeos às células T. Assim, um possível mecanismo pelo qual as células NK diferenciam as células infectadas das não-infectadas é reconhecendo alterações na expressão do MHC de classe I (Figura 2.56).

As células NK são capazes de perceber mudanças na expressão de moléculas de MHC de classe I pela integração de sinais de dois tipos de receptores de superfície, os quais juntos controlam sua atividade citotóxica. Um tipo é o receptor ativado que provoca a morte pelas células NK. Várias classes de receptores promovem esse sinal de ativação, incluindo membros com domínios semelhantes às imunoglobulinas e proteínas da família de lectinas do tipo C. A ativação desses receptores ativa as células NK, levando à liberação de certas citocinas, tal como o IFN- γ e a morte direta da célula estimuladora através da liberação de grânulos citotóxicos contendo granzimas e perforinas. Esse mecanismo de morte é o mesmo utilizado pelas células T citotóxicas e será descrito em detalhes quando discutirmos a função dessa população de células T efectoras no capítulo 8. As células NK também carregam receptores para imunoglobulinas, e a ligação dos anticorpos a esses receptores ativa as células NK a liberarem seus grânulos tóxicos. Isso é conhecido como citotoxicidade celular

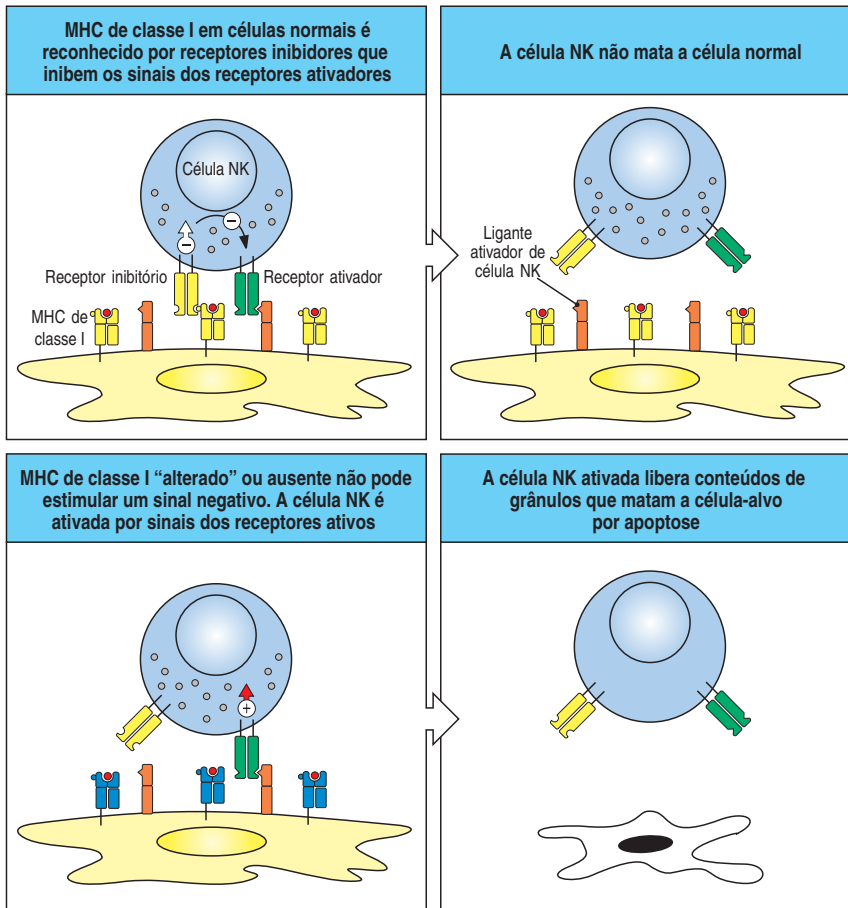


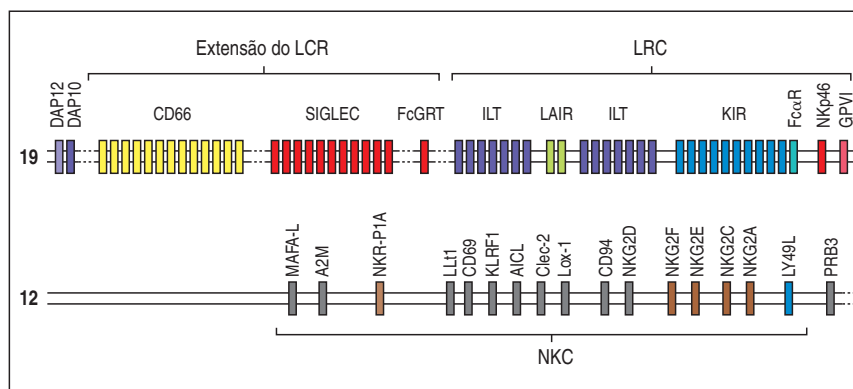
Figura 2.56 Células NK matam dependendo do balanço entre sinais de ativação e inibição. As células NK têm vários receptores de ativação diferentes que reconhecem ligantes de carboidratos comuns na superfície das células do corpo e sinalizam as células NK para matar a célula ligada. Contudo, as células NK previnem do ataque por outro grupo de receptores que reconhecem moléculas de MHC de classe I (os quais estão presentes na maioria dos tipos celulares) e inibem a morte por predomínio de ação dos receptores ativados. Esse sinal inibidor é perdido quando as células hospedeiras não expressam moléculas MHC de classe I, e talvez também em células infectadas por vírus, que podem inibir a expressão de MHC de classe I ou alterar sua conformação como para evitar o reconhecimento por células T CD8. Outra possibilidade é que células normais não-infectadas respondem aos IFN- α e β , aumentando os níveis de expressão do MHC de classe I, tornando as células resistentes à morte pelas células NK ativadas. Em contraste, as células infectadas podem fracassar em aumentar a expressão do MHC de classe I, tornando-se alvo das células NK ativadas.

dependente de anticorpos, ou ADCC, que será descrita no Capítulo 9. Um segundo grupo de receptores inibe a ativação e previne as células NK de matar células do hospedeiro normais. Esses receptores inibidores são específicos para várias moléculas de MHC de classe I, as quais ajudam a explicar por que as células NK matam seletivamente células que carregam baixos níveis de moléculas de MHC de classe I, mas previnem da morte células com um número normal dessas moléculas. O aumento da expressão de moléculas de MHC de classe I na superfície celular é a melhor proteção contra a destruição pelas células NK. Por isso, os interferons, os quais induzem a expressão de moléculas de MHC de classe I, podem proteger células do hospedeiro não-infectadas das células NK. Ao mesmo tempo, eles ativam as células NK para matar células infectadas por vírus.

Os receptores que regulam a atividade das células NK dividem-se em duas grandes famílias (ver Figura 2.57) que contêm um número de outros receptores de superfície celular além dos receptores de NK. Uma é composta por receptores homólogos às lectinas tipo C que são chamados de **KLRs** (*killer lectin-like receptors*). Os genes dos KLRs são encontrados dentro de um cluster de genes chamado complexo de receptores NK, ou NKC.

A outra família de receptores é composta por receptores com domínios semelhantes às imunoglobulinas, por isso o nome **KIRs** (*killer cell immunoglobulin-like receptors*). Os genes KIR fazem parte de um grande grupo de receptores semelhantes às imunoglobulinas, conhecido como complexo receptor de leucócitos, ou LRC. Ambos os grupos, NKC e LRC, estão presentes nos camundongos e no homem, mas os camundongos não possuem os genes KIR e, portanto, dependem dos receptores semelhantes às lectinas tipo C do NKC para controlar a atividade de suas células NK.

Figura 2.57 Os genes que codificam os receptores NK se classificam em duas grandes famílias. A primeira, o complexo de receptores de leucócitos (LRC), compreende um grande agrupamento de genes que codificam uma família de proteínas composta por domínios semelhantes às imunoglobulinas. Estas incluem a família gênica dos receptores de morte semelhantes às imunoglobulinas (KIRs) expressos pelas células NK, a classe dos ITL (transcritos semelhantes a imunoglobulinas) e os receptores associados aos leucócitos semelhantes às imunoglobulinas (LAIR). As lectinas de sinalização (SIGLECs) e os membros da família do CD66 estão próximos. No homem, esse complexo está localizado no cromossoma 19. O segundo agrupamento de genes é denominado complexo receptor NK (NKC) e codifica uma família de receptores que inclui as proteínas NKG2, bem como o CD94, com o qual a NKG2 parecia para formar o receptor funcional. No homem, esse complexo está localizado no cromossoma 12. Alguns genes dos receptores NK são encontrados fora deste grande *cluster*; por exemplo, os genes dos receptores de citotoxicidade Nkp30 e Nkp44 estão localizados dentro do complexo de histocompatibilidade maior no cromossoma 6. (Figura com base nos dados cortesia de J. Trowsdale, University of Cambridge.)



Uma complicação no entendimento da regulação da atividade das células NK é que as mesmas famílias estruturais de receptores NK contêm receptores de ativação e de inibição. No homem e em camundongos, as células NK expressam um heterodímero de duas moléculas de lectina do tipo C, denominadas CD94 e NKG2, as quais interagem com moléculas semelhantes ao MHC de classe I não-polimórficas, incluindo o HLA-E no homem e o Qa-1 em camundongos, que se ligam ao peptídeo líder de outras moléculas MHC de classe I. Assim, CD94:NKG2 pode ser sensível à presença de diferentes variantes do MHC de classe I. No homem, a família NKG2 possui seis membros, o NKG2A, B, C, D, E e F. Entre esses, o NKG2A e B são inibidores, ao passo que o NKG2C é ativador (Figura 2.58). NKG2D é também ativador, mas é diferente dos outros membros da família de NKG2 e será discutido separadamente na próxima seção. No camundongo, o Ly49H, um membro da família das Ly49 tipo C, parece ser distinto, porque a ligação dessa molécula é um evento de ativação que dispara a resposta citotóxica, enquanto os outros membros Ly49 são inibidores.

Na família dos receptores KIR, também, alguns membros são ativadores, e outros são inibidores. Genes KIR diferentes também codificam proteínas, as quais diferem nos números de domínios de imunoglobulinas; alguns, chamados de KIR-2D, têm dois domínios de imunoglobulinas, e outros, chamados de KIR-3D, têm três. As proteínas KIR são ativadoras ou inibidoras dependendo da presença ou ausência de padrões sinalizadores específicos em seu domínio citoplasmático. Sequências-padrão reconhecidas por proteínas adaptadoras inibidoras intracelulares são encontradas nas proteínas KIR que têm longas caudas citoplasmáticas; essas proteínas são designadas KIR-2DL e KIR-3DL. Proteína KIR com caudas citoplasmáticas curtas não têm esse padrão inibidor e estão intimamente associadas a proteínas adaptadoras ativadoras DAP12 (também conhecidas como KARAP). Receptores KIR ativadores são designados como KIR-2DS e KIR-3DS (ver Figura 2.58). Outros receptores NK inibidores específicos para os produtos do MHC de classe I estão sendo rapidamente definidos, e todos são ou membros da família KIR semelhante às imunoglobulinas ou das lectinas tipo C semelhantes ao Ly49. Claramente, a regulação da atividade das células NK é complexa, e a ativação de

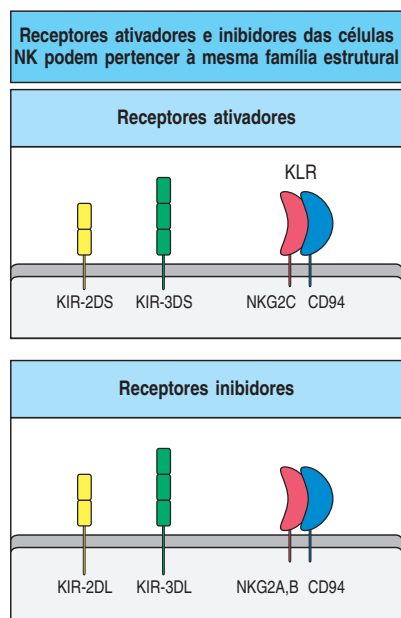


Figura 2.58 A família estrutural dos receptores NK codifica ambos os receptores ativadores e inibidores. A família dos receptores de morte semelhantes a imunoglobulinas (KIR) e receptores de morte semelhantes à lectina (KLR) têm membros que enviam sinais de ativação para as células NK, como mostrado no painel superior, e alguns que enviam sinais inibitórios, como mostrado no painel inferior. Os membros da família KIR são designados de acordo com o número de domínios semelhantes a imunoglobulinas que eles possuem e pelo tamanho da cauda citoplasmática. Os receptores KIR ativadores possuem caudas citoplas-

máticas curtas e recebem designação "S". Essa associação à proteína adaptadora sinalizadora, DAP12. O receptor ativador KLR é um heterodímero de NKG2C com outro membro da família de lectina do tipo C, CD94. Os receptores inibitórios KIR possuem uma longa cauda citoplasmática e são designados "L"; esses não são constitutivamente associados à proteína adaptadora, mas contêm motivos sinalizadores que, quando fosforilados, são reconhecidos por fosfatases inibitórias. Como os KLR ativadores, os KLRs inibidores (NKG2A e NKG2B) formam heterodímeros com CD94.

qualquer célula NK individual por outras células dependerá do balanço geral dos receptores ativadores e inibidores que a célula NK está expressando.

A resposta das células NK em relação à expressão diferenciada do MHC é muito mais complicada que o polimorfismo dos genes KIR. Por exemplo, para um dos genes KIR existem dois alelos, um deles é inibidor, e o outro é ativador. Além disso, o agrupamento dos genes KIR parece ser uma parte muito dinâmica do genoma humano, porque diferentes números de genes KIR ativadores e inibidores são encontrados em diferentes indivíduos. Ainda não estão muito claras as vantagens que essa diversidade pode ter. Como mencionado, o locus KIR não está presente em camundongos, eles usam apenas moléculas KLR para regular a atividade das células NK. Então, independentemente da pressão evolutiva do locus KIR e de sua diversidade, parece que surgiram recentemente em termos evolutivos.

A sinalização pelos receptores NK inibidores suprime a atividade de morte das células NK. Isso significa que as células NK não matarão células saudáveis, idênticas geneticamente, com expressão normal de moléculas MHC de classe I, tais como outras células do organismo. As células infectadas por vírus, porém, podem tornar-se suscetíveis à citólise pelas células NK por meio de uma série de mecanismos. Primeiro, alguns vírus inibem toda a síntese proteica do hospedeiro, de modo que a síntese aumentada de proteínas do MHC de classe I, induzida pelo interferon, é bloqueada seletivamente nas células infectadas. Os níveis reduzidos da expressão de MHC de classe I em células infectadas as tornam menos capazes de inibir as células NK através de seus receptores específicos do MHC. Segundo, alguns vírus podem impedir seletivamente a exportação de moléculas MHC de classe I para a superfície celular. Esse poder permite que a célula infectada escape ao reconhecimento pelas células T citotóxicas da resposta imune adaptativa, mas seja sensível à citólise por células NK. A infecção viral altera a glicosilação das proteínas celulares, talvez permitindo o reconhecimento dominante por receptores de ativação ou a remoção do ligante normal do receptor inibitório. Esses mecanismos permitem que as células infectadas sejam detectadas mesmo quando o nível de expressão do MHC de classe I não seja alterado.

Ainda há muito a ser aprendido sobre esse mecanismo inato de ataque citotóxico e seu significado fisiológico. O papel das moléculas MHC, permitindo que as células NK detectem infecções intracelulares, é de particular interesse, pois essas mesmas moléculas governam a resposta das células T aos patógenos intracelulares. É possível que as células NK, as quais usam uma série diversa de receptores não-clonotípicos para detectar MHC alterado, representem o remanescente moderno das células T ancestrais. Esses progenitores de células T que evoluíram a partir do rearranjo de genes que codificam um amplo repertório de receptores de células T antígeno-específicos comprometidos com o reconhecimento do MHC alterado por ligação de peptídeos antigênicos.

2-32 As células NK carregam receptores que ativam sua função de matar em resposta a ligantes expressos em células infectadas e em células tumorais

Além dos receptores KIR e KLR, que têm o papel de perceber os níveis de expressão de moléculas do MHC de classe I em outras células, as células NK também expressam receptores que mais diretamente percebem a presença de infecções ou outras perturbações na célula. Os receptores de ativação mais importantes para o reconhecimento da célula infectada são os **receptores naturais de citotoxicidade** (*natural cytotoxicity receptors*) (**NCRs**) NKp30, NKp44 e NKp46, que são receptores semelhantes às imunoglobulinas e membros da família de lectina tipo-C NKG2D (Figura 2.59). Os ligantes reconhecidos pelos receptores naturais de citotoxicidade ainda não foram bem definidos; contudo, NKp46 é conhecido por reconhecer os proteoglicanos sulfato de heparana, bem como algumas proteínas virais.

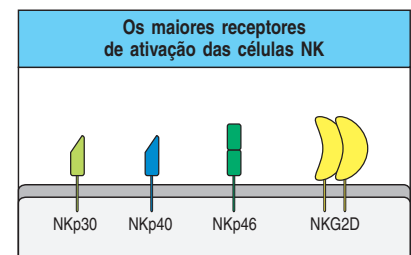


Figura 2.59 Os maiores receptores de ativação das células NK são os receptores de citotoxicidade natural e NKG2D. Os receptores de citotoxicidade natural são proteínas semelhantes a imunoglobulinas. NKp30 e NKp40 possuem um domínio extracelular que se assemelha a um domínio variável único da molécula de imunoglobulina. Eles ativam as células NK através de sua associação com homodímeros de cadeia CD3 ζ ou receptor Fc de cadeia γ (essas são proteínas sinalizadoras que também estão associadas a outros tipos de receptores e serão descritas com mais detalhe no Capítulo 6). NKp46 se assemelha à molécula KIR-D2, tendo dois domínios que se assemelham aos domínios constantes das moléculas de imunoglobulina. NKG2D é um membro da família de lectina do tipo C e forma um homodímero.

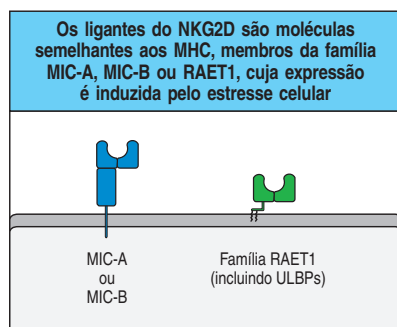


Figura 2.60 Os ligantes dos receptores NK de ativação NKG2D são proteínas que são expressas em condições de estresse celular. As proteínas MIC, MIC-A e MIC-B são moléculas semelhantes ao MHC, induzidas nas células epiteliais e outras células pelo estresse, como choque térmico, estresse metabólico ou infecção. Os membros da família RAET1, incluindo o subgrupo designado como proteína ligadora UL16 (ULBPs), também se assemelham a uma parte das moléculas de MHC de classe I, os domínios α_1 e α_2 , e são ligadas à célula via ligador glicosfatidilinositol.

NKG2D parece ter um papel especializado na ativação de células NK. Outros membros da família do NKG2 (NKG2A, C e E) formam heterodímeros com CD94 e se ligam à molécula HLA-E do MHC de classe I. NKG2D não o faz; em vez disso, os ligantes do receptor NKG2D são famílias de proteínas distantemente relacionadas a moléculas do MHC de classe I, mas têm uma função completamente diferente, sendo produzidas em resposta ao estresse. Os ligantes nos humanos do NKG2D, como apresentado na Figura 2.60, são moléculas MIC semelhantes ao MHC de classe I, MIC-A e MIC-B, e a família de proteínas RAET1, as quais são homólogas aos domínios α_1 e α_2 da molécula do MHC de classe I (descrito quando discutirmos a estrutura da molécula do MHC, no Capítulo 3). A família RAET1 tem 10 membros, 3 desses foram inicialmente caracterizados como ligantes da proteína UL16 do citomegalovírus e são, por essa razão, também chamados de proteína ligadora de UL16 ou ULBPs. Camundongos não expressam moléculas equivalentes a MIC, e os ligantes do NKG2D de camundongo têm uma estrutura muito similar às proteínas RAET1 e são provavelmente homólogas delas. De fato, esses ligantes foram primeiramente identificados em camundongos como família de proteínas induzidas precocemente por ácido retinoico 1 (*retinoic acid early inducible 1*) (Rae1).

Os ligantes de NKG2D são expressos em resposta ao estresse celular ou metabólico e, então, são positivamente regulados nas células infectadas com bactérias intracelulares ou alguns vírus, como o citomegalovírus, bem como células tumorais incipientes que se tornaram malignamente transformadas. Deste modo, o reconhecimento pelo NKG2D atua como um sinal de “perigo” generalizado para o sistema imune. NKG2D é, também, expresso em macrófagos ativado e células T CD8 citotóxicas ativadas, e o reconhecimento do ligante do NKG2D por essas células promove um potente sinal coestimulatório que potencializa sua função efetora.

2-33 Os receptores NKG2D ativam caminhos de sinalização diferentes dos outros receptores NK ativados

O reconhecimento dos ligantes NKG2D também difere dos outros receptores das células NK no caminho de ativação empregado dentro da célula. Os outros receptores de ativação, ambos receptores de citotoxicidade natural e ativadores de KIRs, ligam moléculas adaptadoras como as cadeias ζ do CD3, cadeias γ do receptor Fc e DAP12, as quais, todas, contêm motivos sinalizadores específicos chamados **motivos de ativação com base na tirosina do imunorreceptor** (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) (ITAMs). Quando o receptor de NK liga seus ligantes, os ITAMs se tornam fosforilados, levando à ligação e à ativação intracelular da Syk tirosina quinase, e promovendo eventos de sinalização na célula (ver Seção 6-17). Em contraste, ligante NKG2D uma proteína adaptadora diferente, DAP10, a qual não contém uma sequência ITAM, e, em vez de ativar a lipídeo quinase intracelular fosfatidilinositol-3-quinase (PI 3-quinase), inicia uma série diferente de eventos de sinalização intracelular. Contudo, os dois caminhos de ativação resultam na ativação das células NK. Em camundongos, os trabalhos do NKG2D são ainda mais complicados, porque NKG2D de camundongo são produzidos em duas formas de *splicing* alternativo, um deles se liga DAP12, e o outro se liga no DAP10. O NKG2D de camundongo pode escolher ativar os dois caminhos de sinalização, ao passo que NKG2D humanos sinalizam somente através do DAP10 para ativar a via da PI 3-quinase.

2-34 Várias subpopulações de linfócitos se comportam como linfócitos semelhantes ao inato

Os rearranjos dos genes dos receptores são uma característica que define os linfócitos do sistema imune adaptativo e que permite a geração de uma variedade infinita de receptores, cada um expresso por uma célula B ou T individual (ver Seção 1-11). Entretanto, há várias subpopulações menores de linfócitos que expressam uma diversidade de receptores muito limitada, codificada por poucos rearranjos

Linfócitos semelhantes ao inato		
Células B-1	Células epiteliais $\gamma\delta$	Células T NK
Produzem anticorpos naturais, protegem contra infecção por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Produzem citocinas rapidamente	Produzem citocinas rapidamente
Ligantes não-associados ao MHC	Ligantes são associados ao MHC de classe IB	Ligantes são lipídeos ligados ao CD1d
Não podem receber reforço	Não podem receber reforço	Não podem receber reforço

Figura 2.61 As três principais classes de linfócitos semelhantes ao inato e suas propriedades.

de segmentos gênicos. Os receptores desses linfócitos são relativamente invariáveis e, por ocorrerem em locais específicos, esses linfócitos não necessitam sofrer expansão clonal antes de responderem efetivamente a um antígeno que eles reconhecem e, portanto, são conhecidos como **linfócitos semelhantes ao inato (ILLs)** (Figura 2.61). Para produzir receptores de antígenos nessas células, é requerida a recombinase RAG-1 e RAG-2; essas proteínas e seus papéis no rearranjo gênico nos linfócitos são descritos no Capítulo 4. Por expressarem RAG-1 e RAG-2 e passarem pelo processo de rearranjo gênico do receptor de antígenos, ILLs são, por definição, células do sistema imune adaptativo. Eles comportam-se, contudo, mais como parte do sistema imune inato, e, por isso, serão discutidos aqui.

Um tipo de ILL é a subpopulação de **células T $\gamma\delta$** que reside dentro do epitélio, como na pele. As células T $\gamma\delta$ são uma pequena subpopulação de células T, já descritas no Capítulo 1. Seus receptores de antígeno são compostos por cadeias γ e δ , em vez das cadeias α e β , encontradas na maioria das células T envolvidas na imunidade adaptativa. As células T $\gamma\delta$ foram descobertas por possuírem receptores do tipo imunoglobulina codificados por genes rearranjados, e suas funções devem ainda ser esclarecidas.

Uma de suas características mais notáveis das células T $\gamma\delta$ é sua divisão em dois conjuntos altamente distintos de células. Um conjunto de células T $\gamma\delta$ é encontrado no tecido linfóide de todos os vertebrados e, assim como as células B e as células T $\alpha\beta$, apresentam receptores altamente diversificados. Em contraste, as células T $\gamma\delta$ intraepiteliais ocorrem variavelmente em diferentes vertebrados e comumente apresentam receptores de diversidade muito limitada, particularmente na pele e no trato reprodutor feminino do camundongo, onde as células $\gamma\delta$ são essencialmente homogêneas em qualquer sítio. Com base nessa diversidade limitada das células T $\gamma\delta$ epiteliais e na ausência de circulação, foi proposto que as células T $\gamma\delta$ intraepiteliais podem reconhecer ligantes derivados do epitélio em que elas residem, mas que são expressos somente quando as células se tornam infectadas. Os candidatos a ligantes são proteínas do choque térmico, moléculas MHC de classe IB (descritos no capítulo 5) e nucleotídeos e fosfolipídeos raros, para os quais existe evidência de reconhecimento pelas células T $\gamma\delta$.

Diferentemente das células T $\alpha\beta$, as células T $\gamma\delta$ em geral não reconhecem antígenos como os peptídeos apresentados pelas moléculas MHC; em vez disso, elas parecem reconhecer os seus antígenos-alvo diretamente e têm o potencial de reconhecer e responder rapidamente a moléculas expressas por muitos tipos celulares diferentes. O reconhecimento de moléculas expressas como consequência de infecção, e não de antígenos específicos de certos patógenos, poderia diferenciar as células T $\gamma\delta$ de outros linfócitos, classificando-as na classe semelhante à inata.

Uma outra subpopulação de linfócitos que expressa uma diversidade limitada de receptores de antígenos é a subpopulação **B-1** de células B. As células B-1 são distinguidas das células B pela proteína de superfície celular CD5, com proprie-

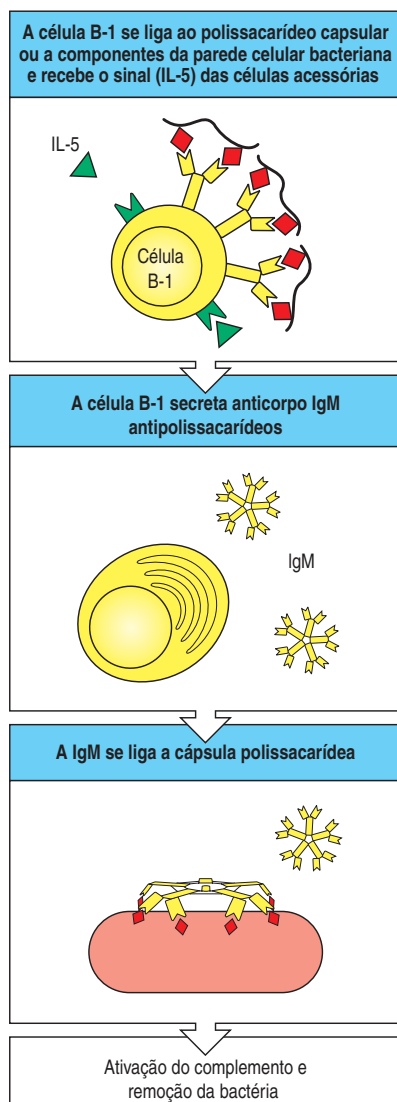


Figura 2.62 As células B-1 podem ser importantes na resposta a antígenos de carboidratos, como os polissacarídeos bacterianos. Estas respostas independentes de células T ocorrem rapidamente, com o surgimento do anticorpo em 48 horas, presumivelmente porque existe uma frequência elevada de precursores dos linfócitos que estão respondendo, de modo que é necessária pouca expansão clonal. Ao contrário da resposta de muitos outros antígenos, essa resposta não necessita da ajuda das células T. Na ausência desse auxílio, somente a IgM é produzida (por reação explicada no Capítulo 9) e, em camundongos, estas respostas atuam, principalmente, pela ativação do complemento, o qual é mais eficiente quando o anticorpo é do isotipo IgM.

dades inteiramente diferentes daquelas observadas nas células B convencionais que medeiam a imunidade humoral adaptativa. As células B-1 são, em muitos aspectos, análogas às células T epiteliais $\gamma:\delta$. Elas se originam precocemente no desenvolvimento embrionário, utilizam um conjunto distinto e limitado de rearranjos de genes para produzir seus receptores, são autorrenováveis na periferia e constituem os linfócitos predominantes em um microambiente diferenciado – as cavidades peritoneal e pleural. As células B-1 parecem produzir respostas com anticorpos principalmente contra antígenos polissacarídicos e podem produzir anticorpos da classe IgM sem a necessidade de células T auxiliares (Figura 2.62). Embora essas respostas possam ser aumentadas pelas células T, elas surgem dentro de 48 horas após a exposição ao antígeno e, assim, as células T não podem estar envolvidas. As células B-1 não estão ativas na resposta imune adaptativa a um antígeno específico. A falta de uma interação antígeno-específica com as células T auxiliares pode explicar porque a memória imunológica não se desenvolve como resultado da resposta de células B-1. Repetidas exposições ao mesmo antígeno induzem respostas semelhantes ou diminuídas a cada exposição ao mesmo antígeno. Tais respostas, embora geradas por linfócitos com receptores rearranjados, parecem mais respostas inatas do que respostas imunes adaptativas.

Assim como nas células T $\gamma:\delta$, o papel exato das células B-1 na defesa do hospedeiro ainda é incerto. Camundongos com deficiência de células B-1 são mais suscetíveis à infecção por *Streptococcus pneumoniae*, porque falham em produzir um anticorpo contra o grupo de fosfolipídeos fosfocolina, que protege efetivamente contra esse organismo. Uma fração significativa das células B-1 pode produzir anticorpos com essa especificidade, e, uma vez que não são requeridas células T antígeno-específicas, uma resposta potente pode ser produzida precocemente na infecção com esse patógeno. Não se sabe se as células B-1 humanas desempenham esse mesmo papel.

Uma terceira subpopulação de ILLs – conhecida como **células T NK** – ocorre no timo e nos órgãos linfoides periféricos. Essas células expressam uma cadeia α invariável no receptor de célula T que pareia com uma entre três cadeias β diferentes e são capazes de reconhecer antígenos de glicolipídeos. A principal resposta das células T NK parece ser a rápida secreção de citocinas, incluindo IL-4, IL-10 e IFN- γ , e acredita-se que essas células desempenhem uma função principalmente de regulação. Veremos novamente essas células pouco comuns no Capítulo 10.

Em termos evolutivos, é interessante notar que as células T $\gamma:\delta$ parecem defender as superfícies corporais, ao passo que as células B-1 defendem a cavidade corporal. Os dois tipos celulares são relativamente limitados em sua especificidade e na eficiência de suas respostas. É possível que representem uma fase transicional na evolução da resposta imune adaptativa, protegendo os dois principais compartimentos dos organismos primitivos: as superfícies epiteliais e a cavidade corporal. Não se sabe ainda se são cruciais na defesa do hospedeiro ou se representam apenas uma relíquia evolutiva. De qualquer maneira, como cada tipo celular é predominante em certos locais do organismo e contribui para respostas contra determinados patógenos, eles devem ser incorporados em nosso raciocínio sobre a defesa do hospedeiro.

Um último componente da defesa imune inata do organismo são os anticorpos Ig-M conhecidos como **anticorpos naturais**. Essas IgMs naturais são codificadas por genes de anticorpos rearranjados que não sofreram posterior diversificação por hipermutação somática (descrita no Capítulo 4). Elas constituem uma considerável quantidade dos anticorpos IgM circulantes em humanos e não parecem resultar da resposta imune adaptativa antígeno-específica à infecção. Elas possuem baixa afinidade a muitos patógenos microbianos e apresentam grande reatividade cruzada até mesmo ligando-se a algumas moléculas próprias. Não se sabe se esses anticorpos naturais são produzidos em resposta à flora normal da superfície epitelial ou em resposta ao que é próprio. Entretanto, eles podem ter um papel na defesa do hospedeiro contra *Streptococcus pneumoniae*, ligando-se à fosfocolina do envelope celular bacteriano e eliminando a bactéria antes de ela tornar-se patogênica.

Resumo

A imunidade inata usa uma variedade de mecanismos efetores induzidos para eliminar uma infecção ou, na falha destes, conter a infecção até que o patógeno possa ser reconhecido pelo sistema imune adaptativo. Esses mecanismos efetores são regulados por um sistema de receptores codificados na linhagem germinal que são capazes de discriminar entre as moléculas próprias normais de células não-infectadas e aos ligantes não-próprios dos agentes infecciosos. Assim, a capacidade dos fagócitos de discriminar entre o próprio e o patógeno controla a sua liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que atuam conjuntamente para recrutar mais fagócitos aos locais de infecção. Especialmente proeminente é o recrutamento precoce dos neutrófilos que podem reconhecer os patógenos diretamente. Além disso, as citocinas liberadas pelas células fagocíticas teciduais induzem febre, produção de proteínas da resposta de fase aguda, incluindo a lectina ligadora de manose que se liga aos patógenos e a proteína C reativa, e mobilização de células apresentadoras de antígeno, que induzem a resposta imune adaptativa. Patógenos virais são reconhecidos pelas células nas quais eles replicam, levando à produção de interferons que servem para inibir a replicação viral e ativar as células NK que podem distinguir células infectadas de não-infectadas. Como veremos mais tarde neste livro, citocinas, quimiocinas, células fagocíticas e células NK são todos mecanismos efetores que também são empregados pela resposta imune adaptativa, que usa receptores variáveis dirigidos a antígenos de patógenos específicos.

Resumo do Capítulo 2

O sistema inato de defesa do hospedeiro contra infecção é constituído de diversos componentes distintos. O primeiro destes é a barreira epitelial, que pode prevenir o estabelecimento de infecções. O próximo são as células e as moléculas disponíveis que controlam e destroem o patógeno, uma vez quebrada a barreira epitelial. Os mais importantes destes são os macrófagos teciduais, que medeiam a defesa celular das fronteiras. O entendimento de como o sistema imune inato reconhece os patógenos está crescendo rapidamente, e os estudos estruturais, como o da lectina ligadora de manose, começaram a revelar em detalhes como os receptores imune inatos podem distinguir a superfície dos patógenos daquelas das células do hospedeiro. Além disso, a identificação do receptor para o LPS bacteriano e sua ligação ao receptor TLR-4 humano revelou o reconhecimento imune inato dos padrões moleculares associados aos microrganismos. O reconhecimento pelo sistema imune inato leva à eliminação de patógenos invasores por meio de vários mecanismos efetores. A maioria desses é conhecida há muito tempo. A eliminação dos microrganismos por fagocitose foi a primeira resposta imune observada. Entretanto, novos conhecimentos emergem a cada momento. As quimiocinas, por exemplo, são conhecidas há apenas 15 anos, e mais de 50 quimiocinas já foram descobertas. As proteínas do sistema do complemento medeiam a imunidade humoral inata dos espaços dos tecidos e do sangue. A indução de poderosos mecanismos efetores com base no reconhecimento imune inato por meio de receptores codificados na linhagem germinal apresenta alguns perigos. Temos como exemplo desta faca de dois gumes o TNF- α , benéfico quando liberado localmente, mas desastroso quando liberado sistemicamente. O sistema imune inato pode ser visto como um sistema de defesa que tem como objetivo impedir o estabelecimento de um foco infeccioso. Entretanto, quando desempenha sua função inadequadamente, a resposta imune adaptativa pode entrar em cena, pois forma uma parte essencial da defesa em humanos. Assim, após introduzir o estudo da imunologia considerando a função imune inata, daremos atenção à resposta imune adaptativa. Esta tem sido o foco de quase todos os estudos em imunologia, pois é mais fácil de seguir, e experimentos podem ser realizados com reagentes e respostas específicas para antígenos definidos.

Teste seu conhecimento

- 2.1 O sistema imune inato usa duas estratégias diferentes para identificar os patógenos: o reconhecimento do próprio e do não-próprio. (a) Dê exemplos de cada um e discuta como cada exemplo contribui para a capacidade do organismo de se proteger contra a infecção. (b) Quais são as desvantagens destas diferentes estratégias?
- 2.2 O sistema do complemento origina sinais inflamatórios, opsoninas e moléculas que lisam as bactérias diretamente. (a) Descreva as propriedades gerais de cada classe e discuta sua utilidade na defesa do hospedeiro. (b) O que você considera mais importante na defesa do hospedeiro e por quê?
- 2.3 “Os receptores Toll representam a via mais antiga de defesa do hospedeiro.” Esta afirmativa é justificada? Explique sua resposta.
- 2.4 Elie Metchnikoff descobriu o papel protetor dos macrófagos observando o que acontece com a estrela-do-mar quando machucada por espinho de ouriço-do-mar. Descreva a sequência de eventos que ocorreriam caso você fosse ferido por um espinho de ouriço-do-mar.
- 2.5 O sistema do complemento é uma cascata de enzimas capaz de produzir efeitos deletérios poderosos. (a) Como o complemento é fortalecido para nos proteger, ao invés de prejudicar? (b) O que acontece quando algo sai errado?
- 2.6 Durante o seu desenvolvimento e para realizar suas várias funções eficientemente, as células do sistema imune devem encontrar seu caminho para o local correto do organismo. Como elas fazem isso?

Referências gerais

- Ezekowitz, R.A.B., and Hoffman, J.: **Innate immunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 1998, **10**:9–53.
- Fearon, D.T., and Locksley, R.M.: **The instructive role of innate immunity in the acquired immune response.** *Science* 1996, **272**:50–53.
- Gallin, J.I., Goldstein, I.M., and Snyderman, R. (eds): *Inflammation—Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd ed. New York, Raven Press, 1999.
- Janeway, C.A., Jr, and Medzhitov, R.: **Innate immune recognition.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:197–216.

Referências por seção

2-1 As doenças infecciosas são causadas por diversos agentes que vivem e se replicam em seus hospedeiros

- Kauffmann, S.H.E., Sher, A., and Ahmed, R.: *Immunology of Infectious Diseases*. Washington, DC, ASM Press, 2002.
- Mandell, G.L., Bennett, J.E., and Dolin, R. (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995.
- Salyers, A.A., and Whitt, D.D.: *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*. Washington, DC, ASM Press, 1994.

2-2 Os agentes infecciosos devem superar as defesas inatas do hospedeiro para estabelecer um foco de infecção

- Gibbons, R.J.: How microorganisms cause disease, in Gorbach, S.L., Bartlett, J.G., and Blacklow, N.R. (eds): *Infectious Diseases*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992.
- Hornef, M.W., Wick, M.J., Rhen, M., and Normark, S.: **Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:1033–1040.

2-3 As superfícies epiteliais do organismo são as primeiras linhas de defesa contra infecções

- Gallo, R.L., Murakami, M., Ohtake, T., and Zaiou, M.: **Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002, **110**:823–831.
- Gudmundsson, G.H., and Agerberth, B.: **Neutrophil antibacterial peptides, multifunctional effector molecules in the mammalian immune system.** *J. Immunol. Methods* 1999, **232**:45–54.
- Koczulla, A.R., and Bals, R.: **Antimicrobial peptides: current status and therapeutic potential.** *Drugs* 2003, **63**:389–406.
- Risso, A.: **Leukocyte antimicrobial peptides: multifunctional effector molecules of innate immunity.** *J. Leukoc. Biol.* 2000, **68**:785–792.
- Zaiou, M., and Gallo, R.L.: **Cathelicidins, essential gene-encoded mammalian antibiotics.** *J. Mol. Med.* 2002, **80**:549–561.

2-4 Muitos patógenos são reconhecidos, ingeridos e mortos pelos fagócitos logo após entrarem nos tecidos

- Aderem, A., and Underhill, D.M.: **Mechanisms of phagocytosis in macrophages.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:593–623.
- Beutler, B., and Rietschel, E.T.: **Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:169–176.
- Bogdan, C., Rollinghoff, M., and Diefenbach, A.: **Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:64–76.
- Dahlgren, C., and Karlsson, A.: **Respiratory burst in human neutrophils.** *J. Immunol. Methods* 1999, **232**:3–14.
- Harrison, R.E., and Grinstein, S.: **Phagocytosis and the microtubule cytoskeleton.** *Biochem. Cell Biol.* 2002, **80**:509–515.

2-5 O reconhecimento do patógeno e a destruição dos tecidos iniciam uma resposta inflamatória

- Chertov, O., Yang, D., Howard, O.M., and Oppenheim, J.J.: **Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses.** *Immunol. Rev.* 2000, **177**:68–78.
- Kohl, J.: **Anaphylatoxins and infectious and noninfectious inflammatory diseases.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:175–187.
- Mekori, Y.A., and Metcalfe, D.D.: **Mast cells in innate immunity.** *Immunol. Rev.* 2000, **173**:131–140.
- Svanborg, C., Godaly, G., and Hedlund, M.: **Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence.** *Curr. Opin. Microbiol.* 1999, **2**:99–105.
- van der Poll, T.: **Coagulation and inflammation.** *J. Endotoxin Res.* 2001, **7**:301–304.

2-6 Receptores com especificidade para as moléculas dos patógenos reconhecem padrões de motivos estruturalmente repetidos

- Apostolopoulos, V., and McKenzie, I.F.: **Role of the mannose receptor in the immune response.** *Curr. Mol. Med.* 2001, **1**:469–474.
- Feizi, T.: **Carbohydrate-mediated recognition systems in innate immunity.** *Immunol. Rev.* 2000, **173**:79–88.
- Gough, P.J., and Gordon, S.: **The role of scavenger receptors in the innate immune system.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:305–311.
- Heine, H., and Lien, E.: **Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity.** *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003, **130**:180–192.
- Kaisho, T., and Akira, S.: **Critical roles of toll-like receptors in host defense.** *Crit. Rev. Immunol.* 2000, **20**:393–405.
- Linehan, S.A., Martinez-Pomares, L., and Gordon, S.: **Macrophage lectins in host defence.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:279–288.
- Podrez, E.A., Poliakov, E., Shen, Z., Zhang, R., Deng, Y., Sun, M., Finton, P.J., Shan, L., Gugi, B., Fox, P.L., et al.: **Identification of a novel family of oxidized phospholipids that serve as ligands for the macrophage scavenger receptor CD36.** *J. Biol. Chem.* 2002, **277**:38503–38516.
- Turner, M.W., and Hamvas, R.M.: **Mannose-binding lectin: structure, function, genetics and disease associations.** *Rev. Immunogenet.* 2000, **2**:305–322.

2-7 Os receptores semelhantes ao Toll são receptores de sinalização que distinguem diferentes tipos de patógenos e direcionam uma resposta imune adequada

- Barton, G.M., and Medzhitov, R.: **Toll-like receptors and their ligands.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2002, **270**:81–92.
- Lund, J.M., Alexopoulou, L., Sato, A., Karow, M., Adams, N.C., Gale, N.W., Iwasaki, A., and Flavell, R.A.: **Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004, **101**:5598–5603.
- Lund, J., Sato, A., Akira, S., Medzhitov, R., and Iwasaki, A.: **Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells.** *J. Exp. Med.* 2003, **198**:513–20.

Kawai, T., and Akira, S.: **Innate immune recognition of viral infection.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:131–137.

Medzhitov, R., and Janeway, C.A., Jr.: **The toll receptor family and microbial recognition.** *Trends Microbiol.* 2000, **8**:452–456.

Peiser, L., De Winther, M.P., Makepeace, K., Hollinshead, M., Coull, P., Plested, J., Kodama, T., Moxon, E.R., and Gordon, S.: **The class A macrophage scavenger receptor is a major pattern recognition receptor for *Neisseria meningitidis* which is independent of lipopolysaccharide and not required for secretory responses.** *Infect. Immun.* 2002, **70**:5346–5354.

Salio, M., and Cerundolo, V.: **Viral immunity: cross-priming with the help of TLR3.** *Curr. Biol.* 2005, **15**:R336–R339.

2-8 Os efeitos do lipopolissacarídeo bacteriano nos macrófagos são mediados pela ligação do CD14 ao receptor TLR-4

- Beutler, B.: **Endotoxin, toll-like receptor 4, and the afferent limb of innate immunity.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2000, **3**:23–28.
- Beutler, B., and Rietschel, E.T.: **Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:169–176.

2-9 As proteínas NOD atuam como sensores intracelulares de infecções bacterianas

- Abreu, M.T., Fukata, M., and Arditi, M.: **TLR signaling in the gut in health and disease.** *J. Immunol.* 2005, **174**:4453–4456.
- Dziarski, R., and Gupta, D.: **Peptidoglycan recognition in innate immunity.** *J. Endotoxin Res.* 2005, **11**:304–310.
- Inohara, N., Chamaillard, M., McDonald C, Nunez G.: **NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease.** *Annu. Rev. Biochem.* 2005, **74**:355–383.
- Strober, W., Murray, P.J., Kitani, A., and Watanabe, T.: **Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:9–20.

2-10 A ativação dos receptores semelhantes ao Toll e proteínas NOD disparam a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas coestimulatórias

- Bowie, A., and O'Neill, L.A.: **The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products.** *J. Leukoc. Biol.* 2000, **67**:508–514.
- Brightbill, H.D., Libraty, D.H., Krutzik, S.R., Yang, R.B., Belisle, J.T., Bleharski, J.R., Maitland, M., Norgard, M.V., Plevy, S.E., Smale, S.T., et al.: **Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors.** *Science* 1999, **285**:732–736.
- Dalpke, A., and Heeg, K.: **Signal integration following Toll-like receptor triggering.** *Crit. Rev. Immunol.* 2002, **22**:217–250.
- Heine, H., and Lien, E.: **Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity.** *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003, **130**:180–192.

2-11 O complemento é um sistema de proteínas do plasma que é ativado pela presença do patógeno

- Tomlinson, S.: **Complement defense mechanisms.** *Curr. Opin. Immunol.* 1993, **5**:83–89.

2-12 O complemento interage com patógenos, marcando-os para a destruição pelos fagócitos

- Frank, M.M.: **Complement deficiencies.** *Pediatr. Clin. North Am.* 2000, **47**:1339–1354.
- Frank, M.M., and Fries, L.F.: **The role of complement in inflammation and phagocytosis.** *Immunol. Today* 1991, **12**:322–326.

2-13 A via clássica é iniciada pela ativação do complexo C1

Arlaud, G.J., Gaboriaud, C., Thielens, N.M., Budayova-Spano, M., Rossi, V., and Fontecilla-Camps, J.C.: **Structural biology of the C1 complex of complement unveils the mechanisms of its activation and proteolytic activity.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:383–394.

Cooper, N.R.: **The classical complement pathway. Activation and regulation of the first complement component.** *Adv. Immunol.* 1985, **37**:151–216.

2-14 A via da lectina é homologa à via clássica

Dodds, A.W.: **Which came first, the lectin/classical pathway or the alternative pathway of complement?** *Immunobiology* 2002, **205**:340–354.

Gal, P., and Ambrus, G.: **Structure and function of complement activating enzyme complexes: C1 and MBL-MASPs.** *Curr. Protein Pept. Sci.* 2001, **2**:43–59.

Jack, D.L., Klein, N.J., and Turner, M.W.: **Mannose-binding lectin: targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis.** *Immunol. Rev.* 2001, **180**:86–99.

Lu, J., Teh, C., Kishore, U., and Reid, K.B.: **Collectins and ficolins: sugar pattern recognition molecules of the mammalian innate immune system.** *Biochim. Biophys. Acta* 2002, **1572**:387–400.

Rabinovich, G.A., Rubinstein, N., and Toscano, M.A.: **Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes.** *Biochim. Biophys. Acta* 2002, **1572**:274–284.

Schwaebler, W., Dahl, M.R., Thiel, S., Stover, C., and Jensenius, J.C.: **The mannan-binding lectin-associated serine proteases (MASPs) and MASP19: four components of the lectin pathway activation complex encoded by two genes.** *Immunobiology* 2002, **205**:455–466.

2-15 A ativação do complemento está basicamente confinada à superfície na qual é iniciada

Cicardi, M., Bergamaschini, L., Cugno, M., Beretta, A., Zingale, L.C., Colombo, M., and Agostoni, A.: **Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency.** *Immunobiology* 1998, **199**:366–376.

2-16 A hidrólise de C3 dá início à via alternativa do complemento

Fijen, C.A., van den Bogaard, R., Schipper, M., Mannens, M., Schlesinger, M., Nordin, F.G., Dankert, J., Daha, M.R., Sjöholm, A.G., Truedsson, L., and Kuijper, E.J.: **Properdin deficiency: molecular basis and disease association.** *Mol. Immunol.* 1999, **36**:863–867.

Xu, Y., Narayana, S.V., and Volanakis, J.E.: **Structural biology of the alternative pathway convertase.** *Immunol. Rev.* 2001, **180**:123–135.

2-17 Membranas e proteínas plasmáticas que regulam a formação e a estabilidade da convertase de C3 determinam o prolongamento da ativação do complemento de acordo com circunstâncias diferentes

Fishelson, Z., Donin, N., Zell, S., Schultz, S., and Kirschfink, M.: **Obstacles to cancer immunotherapy: expression of membrane complement regulatory proteins (mCRPs) in tumors.** *Mol. Immunol.* 2003, **40**:109–123.

Golay, J., Zaffaroni, L., Vaccari, T., Lazzari, M., Borleri, G.M., Bernasconi, S., Tedesco, F., Rambaldi, A., Introna, M.: **Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis.** *Blood* 2000, **95**:3900–3908.

Spiller, O.B., Criado-Garcia, O., Rodriguez De Cordoba, S., and Morgan, B.P.: **Cytokine-mediated up-regulation of CD55 and CD59 protects human hepatoma cells from complement attack.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **121**:234–241.

Varsano, S., Frolkis, I., Rashkovsky, L., Ophir, D., and Fishelson, Z.: **Protection of human nasal respiratory epithelium from complement-mediated lysis by cell-membrane regulators of complement activation.** *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1996, **15**:731–737.

2-18 A convertase C3 ligada à superfície deposita uma grande quantidade de fragmentos de C3b na superfície do patógeno e gera a atividade da convertase C5

Rawal, N., and Pangburn, M.K.: **Structure/function of C5 convertases of complement.** *Int. Immunopharmacol.* 2001, **1**:415–422.

2-19 A ingestão de patógenos marcados com proteínas do complemento pelos fagócitos é mediada por receptores ligados às proteínas do complemento

Ehlers, M.R.: **CR3: a general purpose adhesion-recognition receptor essential for innate immunity.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:289–294.

Fijen, C.A., Bredius, R.G., Kuijper, E.J., Out, T.A., De Haas, M., De Wit, A.P., Daha, M.R., and De Winkel, J.G.: **The role of Fc γ receptor polymorphisms and C3 in the immune defence against *Neisseria meningitidis* in complement-deficient individuals.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **120**:338–345.

Linehan, S.A., Martinez-Pomares, L., and Gordon, S.: **Macrophage lectins in host defence.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:279–288.

Ravetch, J.V.: **A full complement of receptors in immune complex diseases.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:1759–1761.

Ross, G.D.: **Regulation of the adhesion versus cytotoxic functions of the Mac-1/CR3 $\alpha_M\beta_2$ -integrin glycoprotein.** *Crit. Rev. Immunol.* 2000, **20**:197–222.

2-20 Pequenos fragmentos de algumas proteínas do complemento podem iniciar uma resposta inflamatória local

Kildsgaard, J., Hollmann, T.J., Matthews, K.W., Bian, K., Murad, F., and Wetsel, R.A.: **Cutting edge: targeted disruption of the C3a receptor gene demonstrates a novel protective anti-inflammatory role for C3a in endotoxin-shock.** *J. Immunol.* 2000, **165**:5406–5409.

Kohl, J.: **Anaphylatoxins and infectious and noninfectious inflammatory diseases.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:175–187.

Monsinjon, T., Gasque, P., Ischenko, A., and Fontaine, M.: **C3A binds to the seven transmembrane anaphylatoxin receptor expressed by epithelial cells and triggers the production of IL-8.** *FEBS Lett.* 2001, **487**:339–346.

Schraufstatter, I.U., Trieu, K., Sikora, L., Sriramaraio, P., and DiScipio, R.: **Complement c3a and c5a induce different signal transduction cascades in endothelial cells.** *J. Immunol.* 2002, **169**:2102–2110.

2-21 As proteínas terminais do complemento polimerizam para formar poros nas membranas que podem matar certos patógenos

Bhakdi, S., and Tranum-Jensen, J.: **Complement lysis: a hole is a hole.** *Immunol. Today* 1991, **12**:318–320.

Parker, C.L., and Sodetz, J.M.: **Role of the human C8 subunits in complement-mediated bacterial killing: evidence that C8 γ is not essential.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:453–458.

Scibek, J.J., Plumb, M.E., and Sodetz, J.M.: **Binding of human complement C8 to C9: role of the N-terminal modules in the C8 α subunit.** *Biochemistry* 2002, **41**:14546–14551.

Wang, Y., Bjess, E.S., and Esser, A.F.: **Molecular aspects of complement-mediated bacterial killing. Periplasmic conversion of C9 from a protoxin to a toxin.** *J. Biol. Chem.* 2000, **275**:4687–4692.

2-22 As proteínas de controle do complemento regulam as três vias de ativação do complemento e protegem o hospedeiro de seus efeitos destrutivos

Blom, A.M., Rytönen, A., Vasquez, P., Lindahl, G., Dahlback, B., and Jonsson, A.B.: **A novel interaction between type IV pili of *Neisseria gonorrhoeae* and the human complement regulator C4B-binding protein.** *J. Immunol.* 2001, **166**:6764–6770.

- Jiang, H., Wagner, E., Zhang, H., and Frank, M.M.: **Complement 1 inhibitor is a regulator of the alternative complement pathway.** *J. Exp. Med.* 2001, **194**:1609–1616.
- Kirschfink, M.: **Controlling the complement system in inflammation.** *Immunopharmacology* 1997, **38**:51–62.
- Kirschfink, M.: **C1-inhibitor and transplantation.** *Immunobiology* 2002, **205**:534–541.
- Liszewski, M.K., Farries, T.C., Lublin, D.M., Rooney, I.A., and Atkinson, J.P.: **Control of the complement system.** *Adv. Immunol.* 1996, **61**:201–283.
- Miwa, T., Zhou, L., Hilliard, B., Molina, H., and Song, W.C.: **Crry, but not CD59 and DAF, is indispensable for murine erythrocyte protection in vivo from spontaneous complement attack.** *Blood* 2002, **99**:3707–3716.
- Pangburn, M.K.: **Host recognition and target differentiation by factor H, a regulator of the alternative pathway of complement.** *Immunopharmacology* 2000, **49**:149–157.
- Singhrao, S.K., Neal, J.W., Rushmere, N.K., Morgan, B.P., and Gasque, P.: **Spontaneous classical pathway activation and deficiency of membrane regulators render human neurons susceptible to complement lysis.** *Am. J. Pathol.* 2000, **157**:905–918.
- Smith, G.P., and Smith, R.A.: **Membrane-targeted complement inhibitors.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:249–255.
- Suankratay, C., Mold, C., Zhang, Y., Lint, T.F., and Gewurz, H.: **Mechanism of complement-dependent haemolysis via the lectin pathway: role of the complement regulatory proteins.** *Clin. Exp. Immunol.* 1999, **117**:442–448.
- Suankratay, C., Mold, C., Zhang, Y., Potempa, L.A., Lint, T.F., and Gewurz, H.: **Complement regulation in innate immunity and the acute-phase response: inhibition of mannan-binding lectin-initiated complement cytolysis by C-reactive protein (CRP).** *Clin. Exp. Immunol.* 1998, **113**:353–359.
- Zipfel, P.F., Jokiranta, T.S., Hellwage, J., Koistinen, V., and Meri, S.: **The factor H protein family.** *Immunopharmacology* 1999, **42**:53–60.
- 2-23 Os macrófagos ativados secretam diversas citocinas que têm uma variedade de efeitos locais e distantes**
- Larsson, B.M., Larsson, K., Malmberg, P., and Palmberg, L.: **Gram positive bacteria induce IL-6 and IL-8 production in human alveolar macrophages and epithelial cells.** *Inflammation* 1999, **23**:217–230.
- Ozato, K., Tsujimura, H., and Tamura, T.: **Toll-like receptor signaling and regulation of cytokine gene expression in the immune system.** *Biotechniques* 2002, **Suppl**:66–69, 70, 72 C_a, C_{5a}.
- Svanborg, C., Godaly, G., and Hedlund, M.: **Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence.** *Curr. Opin. Microbiol.* 1999, **2**:99–105.
- 2-24 As quimiocinas liberadas por fagócitos e células dendríticas recrutam células para os locais de infecção**
- Kunkel, E.J., and Butcher, E.C.: **Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes.** *Immunity* 2002, **16**:1–4.
- Luster, A.D.: **The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:129–135.
- Matsukawa, A., Hogaboam, C.M., Lukacs, N.W., and Kunkel, S.L.: **Chemokines and innate immunity.** *Rev. Immunogenet.* 2000, **2**:339–358.
- Ono, S.J., Nakamura, T., Miyazaki, D., Ohbayashi, M., Dawson, M., and Toda, M.: **Chemokines: roles in leukocyte development, trafficking, and effector function.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, **111**:1185–1199.
- Scapini, P., Lapinet-Vera, J.A., Gasperini, S., Calzetti, F., Bazzoni, F., and Cassatella, M.A.: **The neutrophil as a cellular source of chemokines.** *Immunol. Rev.* 2000, **177**:195–203.
- Yoshie, O.: **Role of chemokines in trafficking of lymphocytes and dendritic cells.** *Int. J. Hematol.* 2000, **72**:399–407.
- 2-25 As moléculas de adesão celular controlam as interações entre os leucócitos e as células endoteliais durante uma resposta inflamatória**
- Alon, R., and Feigelson, S.: **From rolling to arrest on blood vessels: leukocyte tap dancing on endothelial integrin ligands and chemokines at sub-second contacts.** *Semin. Immunol.* 2002, **14**:93–104.
- Bunting, M., Harris, E.S., McIntyre, T.M., Prescott, S.M., and Zimmerman, G.A.: **Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving β 2 integrins and selectin ligands.** *Curr. Opin. Hematol.* 2002, **9**:30–35.
- D'Ambrosio, D., Albanesi, C., Lang, R., Girolomoni, G., Sinigaglia, F., and Laudanna, C.: **Quantitative differences in chemokine receptor engagement generate diversity in integrin-dependent lymphocyte adhesion.** *J. Immunol.* 2002, **169**:2303–2312.
- Johnston, B., and Butcher, E.C.: **Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration.** *Semin. Immunol.* 2002, **14**:83–92.
- Ley, K.: **Integration of inflammatory signals by rolling neutrophils.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:8–18.
- Shahabuddin, S., Ponath, P., and Schleimer, R.P.: **Migration of eosinophils across endothelial cell monolayers: interactions among IL-5, endothelial-activating cytokines, and C-C chemokines.** *J. Immunol.* 2000, **164**:3847–3854.
- Vestweber, D.: **Lymphocyte trafficking through blood and lymphatic vessels: more than just selectins, chemokines and integrins.** *Eur. J. Immunol.* 2003, **33**:1361–1364.
- 2-26 Os neutrófilos constituem a primeira população celular que atravessa as paredes dos vasos e entra nos locais de inflamação**
- Bochenska-Marciniak, M., Kupczyk, M., Gorski, P., and Kuna, P.: **The effect of recombinant interleukin-8 on eosinophils' and neutrophils' migration in vivo and in vitro.** *Allergy* 2003, **58**:795–801.
- Godaly, G., Bergsten, G., Hang, L., Fischer, H., Frendeus, B., Lundstedt, A.C., Samuelsson, M., Samuelsson, P., and Svanborg, C.: **Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection.** *J. Leukoc. Biol.* 2001, **69**:899–906.
- Gompertz, S., and Stockley, R.A.: **Inflammation—role of the neutrophil and the eosinophil.** *Semin. Respir. Infect.* 2000, **15**:14–23.
- Lee, S.C., Brummet, M.E., Shahabuddin, S., Woodworth, T.G., Georas, S.N., Leiferman, K.M., Gilman, S.C., Stellato, C., Gladue, R.P., Schleimer, R.P., and Beck, L.A.: **Cutaneous injection of human subjects with macrophage inflammatory protein-1 α induces significant recruitment of neutrophils and monocytes.** *J. Immunol.* 2000, **164**:3392–3401.
- Worthylake, R.A., and Burridge, K.: **Leukocyte transendothelial migration: orchestrating the underlying molecular machinery.** *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001, **13**:569–577.
- 2-27 O fator de necrose tumoral- α é uma citocina importante que ativa a contenção local da infecção, mas induz choque quando liberada sistemicamente**
- Cairns, C.B., Panacek, E.A., Harken, A.H., and Banerjee, A.: **Bench to bedside: tumor necrosis factor- α : from inflammation to resuscitation.** *Acad. Emerg. Med.* 2000, **7**:930–941.
- Dellinger, R.P.: **Inflammation and coagulation: implications for the septic patient.** *Clin. Infect. Dis.* 2003, **36**:1259–1265.
- Pfeffer, K.: **Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors.** *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003, **14**:185–191.
- Sriskandan, S., and Cohen, J.: **Gram-positive sepsis. Mechanisms and differences from gram-negative sepsis.** *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1999, **13**:397–412.

2-28 As citocinas liberadas pelos macrófagos ativam a resposta de fase aguda

- Bopst, M., Haas, C., Car, B., and Eugster, H.P.: **The combined inactivation of tumor necrosis factor and interleukin-6 prevents induction of the major acute phase proteins by endotoxin.** *Eur. J. Immunol.* 1998, **28**:4130–4137.
- Ceciliani, F., Giordano, A., and Spagnolo, V.: **The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins.** *Protein Pept. Lett.* 2002, **9**:211–223.
- He, R., Sang, H., and Ye, R.D.: **Serum amyloid A induces IL-8 secretion through a G protein-coupled receptor, FPRL1/LXA4R.** *Blood* 2003, **101**:1572–1581.
- Horn, F., Henze, C., and Heidrich, K.: **Interleukin-6 signal transduction and lymphocyte function.** *Immunobiology* 2000, **202**:151–167.
- Mold, C., Rodriguez, W., Rodic-Polic, B., and Du Clos, T.W.: **C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc γ R.** *J. Immunol.* 2002, **169**:7019–7025.
- Sheth, K., and Bankey, P.: **The liver as an immune organ.** *Curr. Opin. Crit. Care* 2001, **7**:99–104.
- Volanakis, J.E.: **Human C-reactive protein: expression, structure, and function.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:189–197.

2-29 Os interferons induzidos pela infecção viral contribuem para a resposta do hospedeiro

- Kawai, T., and Akira, S.: **Innate immune recognition of viral infection.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:131–137.
- Meylan, E., and Tschopp, J.: **Toll-like receptors and RNA helicases: two parallel ways to trigger antiviral responses.** *Mol. Cell* 2006, **22**:561–569.
- Pietras, E.M., Saha, S.K., and Cheng, G.: **The interferon response to bacterial and viral infections.** *J. Endotoxin Res.* 2006, **12**:246–250.

2-30 As células NK são ativadas por interferons e citocinas derivadas de macrófagos para atuarem como uma defesa precoce contra certas infecções intracelulares

- Biron, C.A., Nguyen, K.B., Pien, G.C., Cousens, L.P., and Salazar-Mather, T.P.: **Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:189–220.
- Carnaud, C., Lee, D., Donnars, O., Park, S.H., Beavis, A., Koezuka, Y., and Bende-lac, A.: **Cutting edge. Cross-talk between cells of the innate immune system: NKT cells rapidly activate NK cells.** *J. Immunol.* 1999, **163**:4647–4650.
- Dascher, C.C., and Brenner, M.B.: **CD1 antigen presentation and infectious disease.** *Contrib. Microbiol.* 2003, **10**:164–182.
- Godshall, C.J., Scott, M.J., Burch, P.T., Peyton, J.C., and Cheadle, W.G.: **Natural killer cells participate in bacterial clearance during septic peritonitis through interactions with macrophages.** *Shock* 2003, **19**:144–149.
- Orange, J.S., Fasset, M.S., Koopman, L.A., Boyson, J.E., and Strominger, J.L.: **Viral evasion of natural killer cells.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:1006–1012.
- Salazar-Mather, T.P., Hamilton, T.A., and Biron, C.A.: **A chemokine-to-cytokine-to-chemokine cascade critical in antiviral defense.** *J. Clin. Invest.* 2000, **105**:985–993.
- Seki, S., Habu, Y., Kawamura, T., Takeda, K., Dobashi, H., Ohkawa, T., and Hiraide, H.: **The liver as a crucial organ in the first line of host defense: the roles of Kupffer cells, natural killer (NK) cells and NK1.1 Ag⁺T cells in T helper 1 immune responses.** *Immunol. Rev.* 2000, **174**:35–46.

2-31 As células NK possuem receptores para as moléculas próprias que inibem sua ativação contra células hospedeiras não-infectadas

- Borrego, F., Kabat, J., Kim, D.K., Lieto, L., Maasho, K., Pena, J., Solana, R., and Coligan, J.E.: **Structure and function of major histocompatibility complex (MHC) class I specific receptors expressed on human natural killer (NK) cells.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:637–660.
- Boyington, J.C., and Sun, P.D.: **A structural perspective on MHC class I recognition by killer cell immunoglobulin-like receptors.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1007–1021.
- Brown, M.G., Dokun, A.O., Heusel, J.W., Smith, H.R., Beckman, D.L., Blattenberger, E.A., Dubbelde, C.E., Stone, L.R., Scalzo, A.A., and Yokoyama, W.M.: **Vital involvement of a natural killer cell activation receptor in resistance to viral infection.** *Science* 2001, **292**:934–937.
- Robbins, S.H., and Brossay, L.: **NK cell receptors: emerging roles in host defense against infectious agents.** *Microbes Infect.* 2002, **4**:1523–1530.
- Trowsdale, J.: **Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes.** *Immunity* 2001, **15**:363–374.
- Vilches, C., and Parham, P.: **KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:217–251.

2-32 As células NK carregam receptores que ativam sua função de matar em resposta a ligantes expressos em células infectadas e em células tumorais

- Gasser, S., Orsulic, S., Brown, E.J., and Raulet, D.H.: **The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor.** *Nature* 2005, **436**:1186–1190.
- Moretta, L., Bottino, C., Pende, D., Castriconi, R., Mingari, M.C., Moretta, A.: **Surface NK receptors and their ligands on tumor cells.** *Semin. Immunol.* 2006, **18**:151–158.
- Parham, P.: **MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:201–214.
- Stewart, C.A., Vivier, E., and Colonna, M.: **Strategies of natural killer cell recognition and signaling.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **298**:1–21.

2-33 Os receptores NKG2D ativam caminhos de sinalização diferentes dos outros receptores NK ativados

- Gonzalez, S., Groh, V., and Spies, T.: **Immunobiology of human NKG2D and its ligands.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **298**:121–138.
- Upshaw, J.L., and Leibson, P.J.: **NKG2D-mediated activation of cytotoxic lymphocytes: unique signaling pathways and distinct functional outcomes.** *Semin. Immunol.* 2006, **18**:167–175.
- Vivier, E., Nunes, J.A., and Vely, F.: **Natural killer cell signaling pathways.** *Science* 2004, **306**:1517–1519.

2-34 Várias subpopulações de linfócitos se comportam como linfócitos semelhantes ao inato

- Bos, N.A., Cebra, J.J., and Kroese, F.G.: **B-1 cells and the intestinal microflora.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **252**:211–220.
- Chan, W.L., Pejnovic, N., Liew, T.V., Lee, C.A., Groves, R., and Hamilton, H.: **NKT cell subsets in infection and inflammation.** *Immunol. Lett.* 2003, **85**:159–163.
- Chatenoud, L.: **Do NKT cells control autoimmunity?** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:747–748.

- Galli, G., Nuti, S., Tavarini, S., Galli-Stampino, L., De Lalla, C., Casorati, G., Della-bona, P., and Abrignani, S.: **CD1d-restricted help to B cells by human invariant natural killer T lymphocytes.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:1051–1057.
- Kronenberg, M., and Gapin, L.: **The unconventional lifestyle of NKT cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:557–568.
- Reid, R.R., Woodcock, S., Prodeus, A.P., Austen, J., Kobzik, L., Hechtman, H., Moore, F.D., Jr, and Carroll, M.C.: **The role of complement receptors CD21/CD35 in positive selection of B-1 cells.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **252**:57–65.
- Sharif, S., Arreaza, G.A., Zucker, P., Mi, Q.S., and Delovitch, T.L.: **Regulation of autoimmune disease by natural killer T cells.** *J. Mol. Med.* 2002, **80**:290–300.
- Stober, D., Jomantaite, I., Schirmbeck, R., and Reimann, J.: **NKT cells provide help for dendritic cell-dependent priming of MHC class I-restricted CD8⁺T cells *in vivo*.** *J. Immunol.* 2003, **170**:2540–2548.
- Zinkernagel, R.M.: **A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria.** *Science* 2000, **288**:2222–2226.

Reconhecimento do Antígeno pelos Receptores de Células B e de Células T

3

A resposta imune inata inicialmente defende o corpo contra infecções, mas atua somente para controlar os patógenos que possuam certas características moleculares ou que induzam a liberação de interferon e outras moléculas de defesa não-específicas secretadas, como aprendemos no Capítulo 2. Para combater efetivamente uma ampla gama de patógenos que um indivíduo possa encontrar, os linfócitos do sistema imune adaptativo têm de ser capazes de reconhecer uma grande variedade de diferentes antígenos de bactérias, de vírus e de outros organismos causadores de doenças. As moléculas de reconhecimento de antígenos das células B são as **imunoglobulinas (Ig)**. Estas proteínas são produzidas pelas células B com uma ampla variedade de especificidade a antígenos, onde cada célula B produz uma imunoglobulina de especificidade única (ver Seções 1-11 e 1-12). As imunoglobulinas ligadas à membrana das células B atuam como receptores celulares para antígenos e são chamadas de **receptores de células B (BCR)**. Uma imunoglobulina com a mesma especificidade para um antígeno é secretada como **anticorpo** por células B diferenciadas – as células plasmáticas. A secreção de anticorpos, os quais se ligam a patógenos ou a seus produtos tóxicos no espaço extracelular do organismo, é a principal função efetora das células B na imunidade adaptativa.

Os anticorpos foram as primeiras moléculas envolvidas no reconhecimento imune específico a serem caracterizadas, sendo ainda hoje as mais bem conhecidas. A molécula de anticorpo tem duas funções distintas: uma é ligar-se especificamente ao agente patogênico que induziu a resposta imune; a outra é recrutar outras células e moléculas, a fim de destruir o patógeno, uma vez que o anticorpo se tenha unido a ele. Por exemplo, a ligação do anticorpo leva à neutralização de vírus e marca patógenos para destruição via fagocitose e complemento, como descrito na Seção 1-18. O reconhecimento e as funções efetoras estão estruturalmente separadas na molécula de anticorpo; uma parte reconhece especificamente o antígeno, ao passo que a outra envolve os vários mecanismos de eliminação. A região de ligação com o antígeno varia amplamente entre as moléculas de anticorpos, sendo conhecida como **região variável**, ou **região V**. A variabilidade das moléculas de anticorpo permite que cada uma reconheça um determinado antígeno e o repertório total de anticorpos produzidos por um único indivíduo, sendo suficientemente grande para assegurar que qualquer estrutura possa ser reconhecida. A região da molécula de anticorpo que participa das funções efetoras do sistema imune não varia do mesmo modo, sendo conhecida como **região constante** ou **região C**. São cinco formas principais e cada uma se especializa na ativação de diferentes mecanismos efetores imunes. O receptor de membrana das células B não possui essa função efetora, porque a região C restante está inserida na membrana das células B. A sua função é reconhecer e ligar-se a antígenos por meio da região V, expondo-o na superfície da célula, promovendo a expansão clonal e a produção de anticorpos específicos.

As moléculas de reconhecimento de antígeno das células T existem somente como proteínas ligadas à membrana e sua única função é sinalizar para a ativação de células T. Esses **receptores de células T (TCRs)** são similares às imunoglobulinas tanto na sua estrutura proteica – possuindo regiões V e C – quanto nos mecanismos genéticos responsáveis pela sua grande variabilidade, a qual será discutido no Capítulo 4.

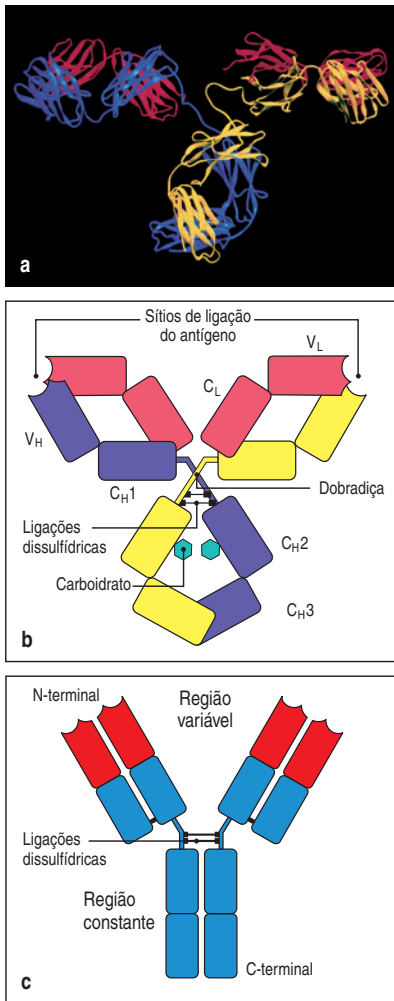


Figura 3.1 Estrutura de uma molécula de anticorpo. O quadro a ilustra um diagrama de fita com base na cristalografia por raios X de uma IgG, mostrando a disposição da cadeia polipeptídica central. Três regiões globulares formam um Y. Os dois sítios de ligação ao antígeno são as extremidades dos braços, que estão unidos ao tronco do Y por uma junção flexível. No quadro b, está a representação esquemática da estrutura apresentada no quadro a, ilustrando a composição das quatro cadeias e os domínios distintos que compõem cada cadeia. O quadro c mostra uma representação esquemática simplificada de uma molécula de anticorpo que será usada ao longo deste livro. C-terminal, carboxiterminal; N-terminal, aminoterminal. (Quadro a cortesia de A. McPherson e L. Harris.)

O receptor de células T difere do receptor de células B em um ponto importante: ele não se liga e reconhece antígenos diretamente, mas, em vez disso, reconhece pequenos fragmentos de peptídeos provenientes do antígeno proteico, os quais se encontram ligados a moléculas do MHC presentes na superfície de outras células, que são ligados às proteínas conhecidas como **moléculas do MHC** na superfície das células.

As moléculas do MHC são glicoproteínas codificadas por um grande grupo de genes conhecidos como **complexo de histocompatibilidade principal (MHC)**. A principal característica estrutural é um longo sulco formado ao longo da superfície, no qual uma grande variedade de peptídeos pode ser ligada. As moléculas do MHC são altamente polimórficas: isso é, cada tipo de molécula do MHC ocorre em muitas versões diferentes dentro da população. A maioria das pessoas são heterozigotas para as moléculas do MHC: elas expressam duas formas de cada tipo de molécula do MHC, o que aumenta a gama de peptídeos derivados de patógenos que podem se ligar. Os receptores das células T reconhecem características do peptídeo antígeno e da molécula do MHC que se ligou. Isso introduz uma dimensão extra no reconhecimento do antígeno pelas células T, conhecido como **restrição ao MHC**, pois um receptor de célula T não é específico somente para um peptídeo antígeno estranho, mas para uma combinação única entre um peptídeo e uma determinada molécula do MHC. Discutiremos o polimorfismo do MHC e suas consequências para o reconhecimento do antígeno pelas células T e desenvolvimento das células T nos Capítulos 5 e 7, respectivamente.

Neste capítulo, focaremos a estrutura e as propriedades de ligação ao antígeno das imunoglobulinas e dos receptores de células T. Ambos os receptores são associados ao complexo de sinalização intracelular, o qual transmite o sinal de ligação do antígeno para a célula, e serão descritos no capítulo 6. Embora células B e T reconheçam moléculas estranhas de maneira distinta, os receptores utilizados são muito semelhantes em estrutura. Veremos como essa estrutura básica pode abranger uma grande variabilidade de antígenos específicos e como permitem que imunoglobulinas e receptores de células T realizem suas funções como moléculas reconhecedoras de antígeno na resposta imune adaptativa.

A estrutura típica de uma molécula de anticorpo

Os anticorpos são a forma secretada do receptor de células B. Como são solúveis e secretados em grandes quantidades, os anticorpos são facilmente obtidos e estudados. Por essa razão, a maior parte do que sabemos sobre os receptores das células B vem do estudo de anticorpos.

As moléculas de anticorpos possuem uma forma de Y e consistem em três segmentos de igual tamanho, conectados por uma porção flexível. As três formas esquemáticas da estrutura do anticorpo, que foram determinadas por cristalografia por raios X, são mostradas na Figura 3.1. O objetivo desta seção do capítulo é explicar como essa estrutura é formada e como ela permite que as moléculas de anticorpo exerçam sua dupla função – por um lado, a ligação a uma grande variedade de antígenos, e, por outro, a ligação a um número limitado de células e moléculas efetoras. Como veremos, cada função é exercida por porções diferentes da molécula. As duas extremidades dos dois braços do Y são variáveis entre diferentes moléculas de anticorpo – a região V – e estão envolvidas na ligação do antígeno, ao passo que a base do Y, ou região C, é mais conservada e interage com as moléculas e as células efetoras.

Todos os anticorpos são construídos da mesma forma, a partir de pares de cadeias polipeptídicas pesadas e leves, e o termo genérico imunoglobulina é usado para todas as proteínas. Dentro dessa categoria geral, entretanto, há cinco diferentes **classes** de imunoglobulinas – **IgM, IgD, IgG, IgA e IgE** – que podem ser distinguidas por suas regiões C. Diferenças mais sutis em relação à região V são

responsáveis pela especificidade da ligação. Usaremos a molécula de anticorpo de IgG como exemplo para descrever as características gerais da estrutura das imunoglobulinas.

3-1 Os anticorpos IgG consistem em quatro cadeias polipeptídicas

Os anticorpos IgG são moléculas grandes com peso molecular de aproximadamente 150 kDa e são compostas por dois diferentes tipos de cadeias polipeptídicas. Uma de aproximadamente 50 kDa, que é denominada cadeia **pesada** ou **H**, e a outra, de 25 kDa, denominada cadeia **leve** ou **L** (Figura 3.2). Cada molécula de IgG é constituída por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. As duas cadeias pesadas são ligadas umas às outras por ligações dissulfídicas, e cada cadeia pesada é ligada a uma cadeia leve por ligações dissulfídicas. Em cada molécula de imunoglobulina, as duas cadeias pesadas e as duas cadeias leves são iguais, conferindo à molécula de anticorpo dois sítios idênticos de ligação ao antígeno (Figura 3.1) e, assim, a capacidade de ligar-se simultaneamente a duas estruturas idênticas.

Dois tipos de cadeias leves, denominadas **lambda** (λ) e **kappa** (κ), são encontradas nos anticorpos. Uma determinada imunoglobulina apresenta sempre ambas as cadeias λ e κ , nunca uma de cada. Nenhuma diferença funcional foi encontrada entre anticorpos com cadeias leves λ e κ , e ambos os tipos de cadeia leve podem ser encontradas em anticorpos de qualquer uma das cinco classes principais. A relação entre os dois tipos de cadeia leve varia de espécie para espécie. Em camundongos, a relação κ para λ é 20:1, e nos humanos é 2:1; nos bovinos é de 1:20. A razão para essa variação é ainda desconhecida. Distorções nessas proporções podem ser usadas algumas vezes para detectar a proliferação anormal de um clone de células B. A expressão de cadeia leve sempre ocorre de forma idêntica e, portanto, o excesso de cadeia leve λ em um indivíduo pode indicar a presença de células B tumorais produtoras de cadeia leve λ .

A classe de um anticorpo e consequentemente sua função é definida pela estrutura de sua cadeia pesada. Existem cinco principais classes de cadeias pesadas ou **isotipos**, alguns dos quais têm diversos subtipos e esses determinam a atividade funcional da molécula de anticorpo. As cinco principais classes de imunoglobulinas são **imunoglobulina M (IgM)**, **imunoglobulina D (IgD)**, **imunoglobulina G (IgG)**, **imunoglobulina A (IgA)** e **imunoglobulina E (IgE)**. A cadeia pesada da classe foi designada pela letra grega minúscula correspondente (μ , δ , γ , α e ϵ , respectivamente). IgG é a mais abundante imunoglobulina e possui diversas subclasses (IgG1, 2, 3 e 4 em seres humanos). Suas propriedades funcionais distintas são conferidas pela região carboxiterminal da cadeia pesada, onde não há associação com a cadeia leve. Descreveremos a estrutura e as funções dos diferentes isotipos de cadeia pesada no Capítulo 4. As características estruturais gerais de todos os isotipos são similares, e consideraremos IgG, o isotipo mais abundante no plasma, como uma molécula de anticorpo típica.

A estrutura receptora das células B é idêntica à estrutura do seu anticorpo correspondente, com exceção de uma pequena porção da carboxila terminal da região C da cadeia pesada. No receptor das células B, a carboxiterminal é uma sequência hidrofóbica que ancora as moléculas à membrana, e no anticorpo é uma sequência hidrofílica que permite a secreção.

3-2 Imunoglobulinas de cadeias pesadas e leves são compostas por regiões constantes e variáveis

As sequências de aminoácidos de muitas imunoglobulinas de cadeias pesadas e leves já foram determinadas e revelam duas importantes características da molécula do anticorpo. Primeiro, cada cadeia consiste em uma série de similares, embora não-idênticas, sequências com cerca de 110 aminoácidos de comprimento.

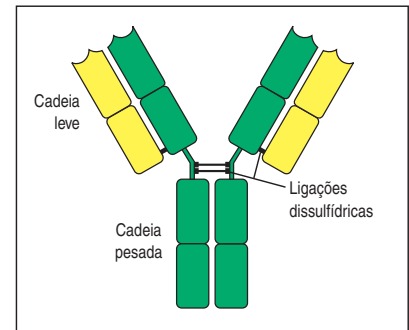


Figura 3.2 A molécula de imunoglobulina é composta por dois tipos de cadeias proteicas: cadeias leves e cadeias pesadas. Cada molécula de imunoglobulina é formada por duas cadeias pesadas (verde) e duas cadeias leves (amarelo), unidas por pontes dissulfídicas, de modo que cada cadeia pesada se liga a uma cadeia leve, e as duas cadeias pesadas se ligam entre si.

Cada uma dessas repetições corresponde a uma discreta região compacta dobrada na estrutura da proteína, conhecida como domínio proteico. A cadeia leve é composta por dois desses **domínios de imunoglobulinas**, e a cadeia pesada do anticorpo IgG é formada por quatro (ver Figura 3.1a). Isso sugere que as cadeias das imunoglobulinas evoluíram por repetidas duplicações de um gene ancestral correspondente a um único domínio.

A segunda característica importante revelada pela comparação de sequências de aminoácidos refere-se ao fato de que a sequência aminoterminal das cadeias pesadas e leves varia muito entre os diferentes anticorpos. A variabilidade da sequência é limitada aos primeiros 110 aminoácidos aproximadamente, correspondendo ao primeiro domínio, e os domínios restantes são constantes entre as cadeias de imunoglobulina com mesmo isotipo. Os domínios variáveis aminoterminais (domínio V) das cadeias pesada e leve (V_H e V_L , respectivamente), juntos, formam a região V do anticorpo e conferem sua capacidade de ligar-se a antígenos específicos, ao passo que os domínios constantes (domínio C) das cadeias pesadas e leves (C_H e C_L , respectivamente) formam a região C (ver Figura 3.1b e c). Os múltiplos domínios C da cadeia pesada são numerados a partir da porção aminoterminal em direção à carboxiterminal, por exemplo, C_{H1} , C_{H2} , e assim por diante.

3-3 A molécula do anticorpo pode ser facilmente clivada em fragmentos funcionalmente distintos

Os domínios proteicos descritos se associam para formar grandes domínios globulares. Portanto, quando totalmente dobrada e unida, uma molécula de anticorpo compreende três porções globulares de igual tamanho, unidas por uma porção flexível da cadeia polipeptídica, conhecida como **região da dobradiça** (ver Figura 3.1b). Cada braço do Y é formado pela associação de uma cadeia leve com a metade aminoterminal de uma cadeia pesada; o tronco do Y é formado pelo pareamento das metades carboxiterminais das duas cadeias pesadas. A associação das cadeias pesadas e leves é tal que os domínios V_H e V_L são pareados, assim como os domínios C_{H1} e C_L . O domínio C_{H3} pareia com cada um dos outros, mas o domínio C_{H2} situa-se entre as duas cadeias pesadas. Os dois sítios de ligação com o antígeno são formados pelo pareamento dos domínios V_H e V_L na extremidade dos dois braços do Y (ver Figura 3.1b).

Enzimas proteolíticas (proteases) que clivam sequências polipeptídicas têm sido usadas para analisar a estrutura das moléculas de anticorpos e para determinar quais partes da molécula são responsáveis por suas várias funções. A digestão limitada com a protease papaína cliva as moléculas de anticorpo em três fragmentos (Figura 3.3). Dois fragmentos são idênticos e contêm a atividade de ligação com o antígeno. Esses são denominados **fragmentos Fab** (*fragment antigen binding*). Os fragmentos Fab correspondem aos dois braços idênticos da molécula do anticorpo, cada um dos quais consiste em cadeias leves completas pareadas com os domínios V_H e C_{H1} das cadeias pesadas. O outro fragmento não contém atividade de ligação com o antígeno, mas foi observado que cristaliza facilmente, e por essa razão foi denominado **fragmento Fc** (*Fragment crystallizable*). Esse fragmento corresponde ao pareamento dos domínios C_{H2} e C_{H3} e é a região da molécula de anticorpo que interage com moléculas e células efetoras. As diferenças funcionais entre os isotipos de cadeia pesada encontram-se principalmente no fragmento Fc.

Os fragmentos proteicos obtidos após a proteólise são determinados pelo local da clivagem pela protease na molécula do anticorpo em relação às pontes dissulfídricas que unem as duas cadeias pesadas. As pontes se localizam na região da dobradiça entre os domínios C_{H1} e C_{H2} e, como ilustrado na Figura 3.3, a papaína cliva a molécula de anticorpo no lado aminoterminal das ligações dissulfídricas. Dessa forma, os dois braços do anticorpo são liberados como fragmentos Fab, e no fragmento Fc, as metades carboxiterminais das cadeias pesadas permanecem unidas.

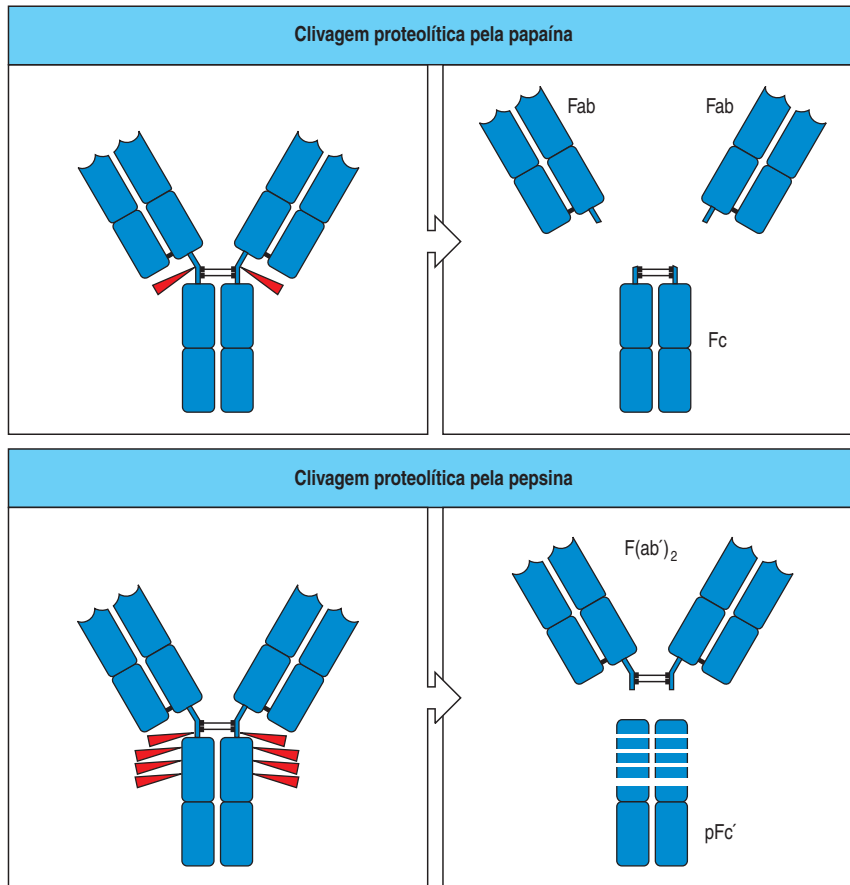


Figura 3.3 A molécula de imunoglobulina em forma de Y pode ser clivada por digestão parcial com proteases. Quadro superior: a papaína cliva a molécula de imunoglobulina em três partes, dois fragmentos Fab e um fragmento Fc. O fragmento Fab contém as regiões V que se ligam ao antígeno. O fragmento Fc é cristalizável e contém as regiões C. Quadro inferior: a pepsina cliva a imunoglobulina, produzindo um fragmento F(ab')₂ e muitos fragmentos pequenos Fc, sendo o maior chamado de fragmento pFc'. F(ab')₂ é escrito com um apóstrofo porque contém alguns aminoácidos a mais que o Fab, incluindo as cisteínas que formam as ligações dissulfídicas.

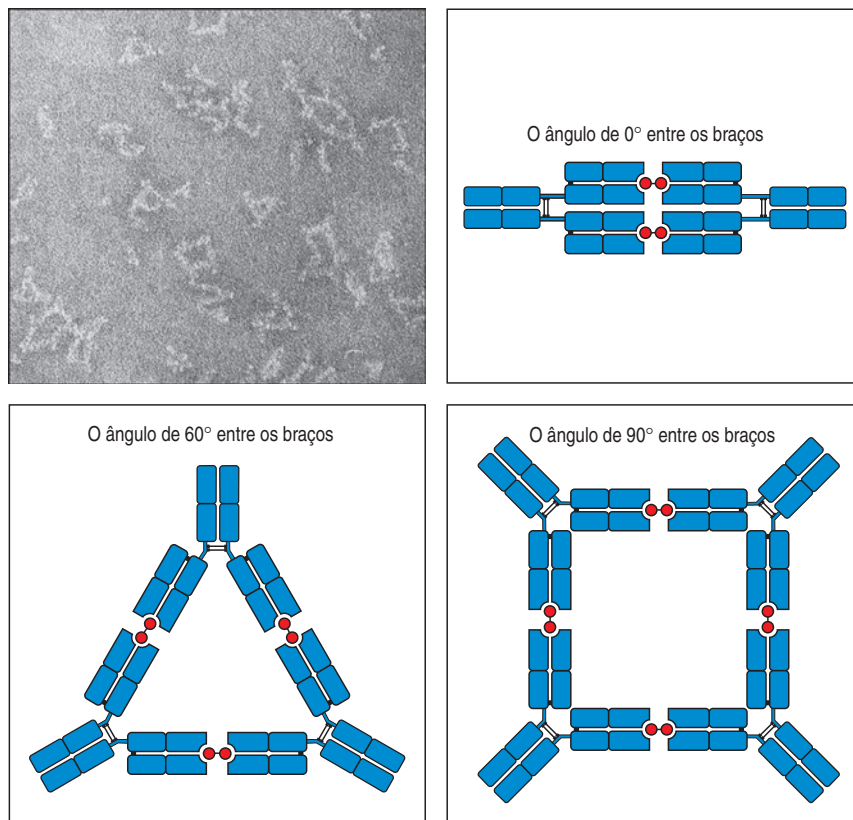
Outra protease – a pepsina – cliva na mesma região da molécula de anticorpo que a papaína, porém no lado carboxiterminal das ligações dissulfídicas (ver Figura 3.3). Isso produz um fragmento no qual os dois braços que se ligam ao antígeno da molécula de anticorpo permanecem unidos, o **fragmento F(ab')₂**. Nesse caso, o restante da cadeia pesada é clivada em vários fragmentos pequenos. O fragmento F(ab')₂ possui exatamente a mesma característica de ligação ao antígeno que o anticorpo original, mas é incapaz de interagir com qualquer molécula efetora. Isso gera um grande potencial em aplicações terapêuticas de anticorpos, assim como sobre o papel funcional da porção Fc.

Técnicas de engenharia genética permitem, atualmente, a construção de diferentes moléculas relacionadas a anticorpos. Um tipo importante é um Fab truncado, compreendendo somente a região V da cadeia pesada unida por um pedaço de peptídeo sintético ao domínio V da cadeia leve. Sendo chamado de **cadeia única Fv**, de fragmento variável (*Fragment variable*). Moléculas Fv podem tornar-se agentes terapêuticos valiosos devido ao seu pequeno tamanho, permitindo pronta penetração tissular. Por exemplo, moléculas Fv específicas para tumores ligadas a toxinas proteicas têm potencial aplicação na terapia de tumores, como discutido no Capítulo 15.

3-4 A molécula de imunoglobulina é flexível, especialmente na região da dobradiça

A região da dobradiça que liga as porções Fc e Fab da molécula de anticorpo é uma região flexível, permitindo movimentos independentes dos dois braços Fab. Esta flexibilidade é revelada por estudos de anticorpos ligados a pequenos anti-

Figura 3.4 Os braços do anticorpo são unidos por uma dobradiça flexível. Um antígeno consistindo em duas moléculas de hapteno (círculos vermelhos no diagrama) que é capaz de ligar de forma cruzada dois sítios de ligação do antígeno é utilizado na formação de complexos antígeno-anticorpo, que podem ser vistos na fotomicrografia eletrônica. Os complexos podem ser vistos gerando formas lineares, triangulares e quadrangulares, com pequenas projeções ou espículas. A digestão parcial com pepsina remove essas espículas (não mostrado na figura), que correspondem, portanto, à porção Fc do anticorpo; as porções F(ab')₂ permanecem ligadas de forma cruzada com o antígeno. A interpretação dos complexos é ilustrada nos diagramas. O ângulo entre os braços da molécula do anticorpo varia desde 0° nos dímeros de anticorpo, 60° nas formas triangulares até 90° nas formas quadrangulares, mostrando que as conexões entre os braços são flexíveis. (Fotografia (x 300.000) cortesia de N.M. Green.)



genos conhecido como **haptenos**. Esses são moléculas pequenas de vários tipos, tipicamente do tamanho de uma cadeia lateral de tirosina. Embora os haptenos possam ser especificamente reconhecidos por anticorpos, eles só podem estimular a produção de anticorpos anti-hapteno quando ligado a uma proteína (ver Apêndice I, Seção A-1). Duas moléculas de hapteno idênticas, unidas por uma curta região flexível, podem ligar dois ou mais anticorpos anti-hapteno, formando dímeros, trímeros, tetrâmeros, e assim por diante, os quais podem ser observados por microscopia eletrônica (Figura 3.4). As estruturas formadas por esses complexos demonstraram que as moléculas de anticorpos são flexíveis na região da dobradiça. Alguma flexibilidade também é encontrada na junção entre os domínios V e C, permitindo a flexão e a rotação do domínio V em relação ao domínio C. Por exemplo, na molécula de anticorpo mostrada na Figura 3.1a, não somente existem duas regiões de dobradiça claramente com dobras diferentes, como o ângulo entre os domínios V e C em cada um dos dois braços Fab é também diferente. Essa amplitude de movimento levou a junção entre os domínios V e C a ser chamada de articulação esférica molecular. A flexibilidade de ambas as dobradiças e junções V-C permite a união dos braços da molécula de anticorpo a sítios que estejam separados por grandes distâncias, como, por exemplo, os sítios dos polissacarídeos da parede celular bacteriana. A flexibilidade da dobradiça também permite que os anticorpos interajam com as proteínas ligantes que medeiam os mecanismos efetores imunes.

3-5 Os domínios de uma molécula de imunoglobulina têm estrutura similar

Como visto na Seção 3-2, as cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas são compostas por uma série de domínios proteicos discretos, todos com estrutura de dobra semelhante. Dentro dessa estrutura tridimensional básica, existem dife-

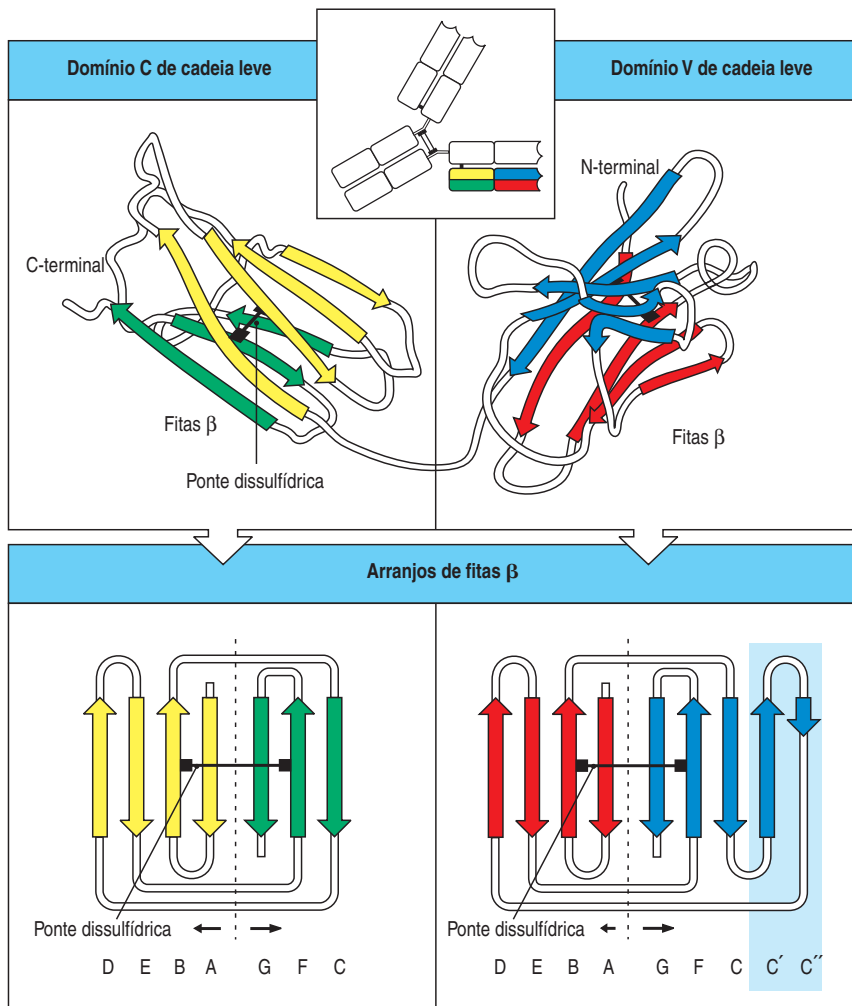


Figura 3.5 A estrutura dos domínios constantes e variáveis das imunoglobulinas. Os quadros superiores mostram, esquematicamente, o padrão de dobramento dos domínios variáveis (V) e constantes (C) de uma cadeia leve de imunoglobulina. Cada domínio é uma estrutura globular, na qual as fitas da cadeia polipeptídica se unem para formar duas folhas β antiparalelas que são mantidas por uma ponte dissulfídica (mostrado em amarelo e verde, para o domínio C, e em vermelho e azul, para o domínio V). A forma como a cadeia polipeptídica se dobra para formar a estrutura final pode ser vista mais claramente quando as folhas são abertas, como mostrado no quadro inferior. As fitas β são marcadas por letras, respeitando sua ocorrência na sequência dos aminoácidos dos domínios; a ordem em cada folha β é característica dos domínios de imunoglobulina. As folhas β C' e C'', que são localizadas nos domínios V, mas não nos C, estão indicadas pelo fundo azul sombreado. Os segmentos característicos 3 fitas mais 4 fitas (domínio tipo região C) ou 4 fitas mais 5 fitas (domínio tipo região V) são os típicos blocos que formam os domínios da superfamília das imunoglobulinas, encontrados em uma grande variedade de proteínas, como os anticorpos e os receptores de células T.

renças entre os domínios V e C. As semelhanças e as diferenças estruturais podem ser vistas no diagrama de uma cadeia leve na Figura 3.5. Cada domínio é constituído por duas **folhas β** , as quais são elementos da estrutura proteica compostos por fitas de cadeia polipeptídica (**fitas β**) empacotadas. As folhas são ligadas por uma ponte dissulfídica que forma uma estrutura em forma de cilindro, conhecido como **cilindro β** . A característica estrutural de dobra do domínio da proteína da imunoglobulina é conhecida como **dobra de imunoglobulina**.

Tanto a semelhança essencial dos domínios V e C quanto as diferenças críticas entre eles são mais claramente vistas nos quadros inferiores da Figura 3.5, onde os domínios cilíndricos estão abertos para revelar como a cadeia polipeptídica dobra para criar cada uma das folhas β e como forma alças flexíveis quando muda de direção. A principal diferença entre os domínios V e C é que o domínio V é maior, com uma alça extra. As alças flexíveis dos domínios V formam um sítio de ligação do antígeno da molécula de imunoglobulina.

Muitos dos aminoácidos que são comuns aos domínios C e V das cadeias de imunoglobulinas se situam no centro da dobra da imunoglobulina e são essenciais para a estabilidade de sua estrutura. Por essa razão, outras proteínas que apresentam sequências similares às das imunoglobulinas devem também formar domínios de estrutura similar, e em muitos casos isso tem sido demonstrado por cristalografia. Esses **domínios semelhantes às imunoglobulinas** estão presentes em muitas outras proteínas do sistema imune e em proteínas envolvidas com o reconhecimento célula-célula e adesão no sistema nervoso e em outros tecidos.

Juntamente com as imunoglobulinas e os receptores de células T, eles compõem a extensa **superfamília das imunoglobulinas**.

Resumo

As moléculas de anticorpos IgG são formadas por quatro cadeias polipeptídicas, compreendendo duas cadeias leves idênticas e duas cadeias pesadas também idênticas, podendo-se imaginar que constituam uma estrutura flexível em forma de Y. Cada uma das quatro cadeias tem uma região variável (V) em sua porção aminoterminal, o que contribui para a formação do sítio de ligação com o antígeno, e uma região constante (C), que determina o isotipo. O isotipo da cadeia pesada determina as propriedades funcionais do anticorpo. As cadeias leves são ligadas às cadeias pesadas por muitas interações não-covalentes e por pontes dissulfídicas, e as regiões V das cadeias pesadas e leves pareiam em cada braço do Y para gerar dois sítios idênticos de ligação ao antígeno, localizados nas extremidades dos braços do Y. A existência de dois sítios de ligação com o antígeno permite que moléculas de anticorpos façam uma reação cruzada com os antígenos, ligando-se a eles de forma mais estável. O tronco do Y, ou fragmento Fc, é composto pelos domínios carboxiterminais das cadeias pesadas. Unindo os braços ao tronco do Y, existem regiões articuladas flexíveis. O fragmento Fc e as regiões da dobradiça diferem nos anticorpos de diferentes isotipos, determinando suas propriedades funcionais. Entretanto, a organização geral dos domínios é similar em todos os isotipos.

A interação da molécula de anticorpo com um antígeno específico

Descrevemos a estrutura da molécula de anticorpo e como as regiões das cadeias leves e pesadas se dobras e pareiam para a formação do sítio de ligação com o antígeno. Nesta parte do capítulo, veremos o sítio de ligação ao antígeno mais detalhadamente. Discutiremos as diferentes maneiras pelas quais os antígenos podem se unir ao anticorpo, apontando para a questão de como a variabilidade nas sequências dos domínios V do anticorpo determina a especificidade frente ao antígeno.

3-6 Regiões localizadas de sequência hipervariável formam o sítio de ligação do antígeno

As regiões V de uma determinada molécula de anticorpo diferem de qualquer outra molécula de anticorpo. A variabilidade da sequência não é, entretanto, distribuída uniformemente por toda a região V, mas está concentrada em determinados segmentos, como pode ser visto claramente no chamado **diagrama de variabilidade** (Figura 3.6), onde são comparadas as sequências de aminoácidos das regiões V de muitos anticorpos diferentes. Três segmentos particularmente variáveis podem ser identificados em ambos os domínios V_H e V_L . Essas são designadas **regiões hipervariáveis** e são chamadas de HV1, HV2 e HV3. Nas cadeias pesadas, elas são constituídas aproximadamente dos resíduos de 30 a 36, 49 a 65 e de 95 a 103, respectivamente, ao passo que nas cadeias leves são provenientes dos resíduos 28 a 35, 49 a 59 e 92 a 103, respectivamente. A porção mais variável do domínio está na região HV3. As regiões localizadas entre as regiões hipervariáveis, o que compreende o restante do domínio V, apresentam uma menor variabilidade e são denominadas **regiões estruturais**. Existem quatro dessas regiões em cada domínio V, denominadas FR1, FR2, FR3 e FR4.

As regiões estruturais formam as folhas β que proporcionam o suporte básico ao domínio, com as sequências hipervariáveis correspondendo a três alças nas bordas

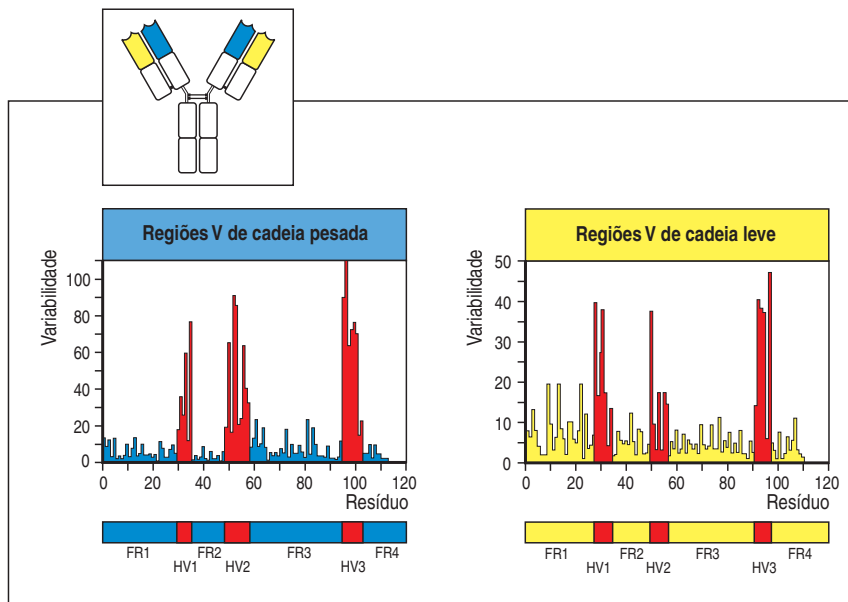


Figura 3.6 Existem regiões distintas de hipervariabilidade nos domínios V. A figura mostra a análise da comparação de sequências de várias regiões V de cadeias leve e pesada. Em cada posição do aminoácido, o grau de variabilidade é a razão do número de diferentes aminoácidos vistos em todas as sequências em relação à frequência dos aminoácidos mais comuns. Três regiões hipervariáveis (HV1, HV2 e HV3) estão indicadas em vermelho e também são conhecidas como regiões determinantes de complementaridade CDR1, CDR2 e CDR3. Elas são flanqueadas por regiões estruturais menos variáveis (FR1, FR2, FR3 e FR4, mostradas em azul e amarelo).

do cilindro β , as quais estão justapostas nos domínios dobrados (Figura 3.7). Assim, a diversidade sequencial localiza-se não apenas em partes especiais do domínio V, mas também em partes especiais da superfície da molécula. Além disso, quando os domínios V_H e V_L pareiam na molécula do anticorpo, as alças hipervariáveis de cada domínio unem-se, criando um único sítio hipervariável na extremidade de cada braço da molécula de anticorpo. Esse sítio é denominado **sítio de ligação do antígeno** ou **sítio de combinação do anticorpo**. As seis alças hipervariáveis determinam a especificidade do antígeno por formar uma superfície complementar para o antígeno, e são mais comumente chamadas de **regiões determinantes de complementaridade**, ou **CDRs** (existem três CDRs para cada cadeia pesada e leve, denominadas CDR1, CDR2 e CDR3). Os CDRs de ambos os domínios V_H e V_L contribuem para o sítio de ligação do antígeno, sendo que a combinação das cadeias pesada e leve, e nenhuma delas sozinha, determina a especificidade antigênica final. Desse modo, um meio pelo qual o sistema imune é capaz de gerar anticorpos de diferentes especificidades é gerando diferentes combinações das regiões V das cadeias pesadas e leves. Essa maneira de produzir variabilidade é conhecida como **diversidade combinatória**. Veremos uma segunda forma de diversidade combinatória quando considerarmos no Capítulo 4 como os genes que codificam para as regiões V de cadeias pesadas e leves são criados a partir de segmentos menores de DNA.

3-7 Os anticorpos ligam-se ao antígeno por meio do contato dos aminoácidos nas CDRs, mas os detalhes dessa ligação dependem do tamanho e da forma do antígeno

No início das investigações sobre a ligação do antígeno com o anticorpo, as únicas fontes disponíveis em grande quantidade de um único tipo de anticorpo eram tumores de células secretoras de anticorpo. A especificidade antigênica dos anticorpos derivados de tumores era desconhecida, de modo que um grande número de compostos teve de ser testado para identificar os ligantes que poderiam ser utilizados para estudar a ligação com o antígeno. Em geral, as substâncias encontradas na ligação com anticorpos eram haptenos (ver Seção 3-4), como a fosfocolina e a vitamina K_1 . A análise estrutural dos complexos dos anticorpos e seus haptenos ligantes forneceu a primeira evidência direta de que as regiões hipervariáveis formavam o sítio de ligação com o antígeno e estabeleceu a base estrutural da especificidade antigênica para o hapteno. Subsequentemente, com a descoberta

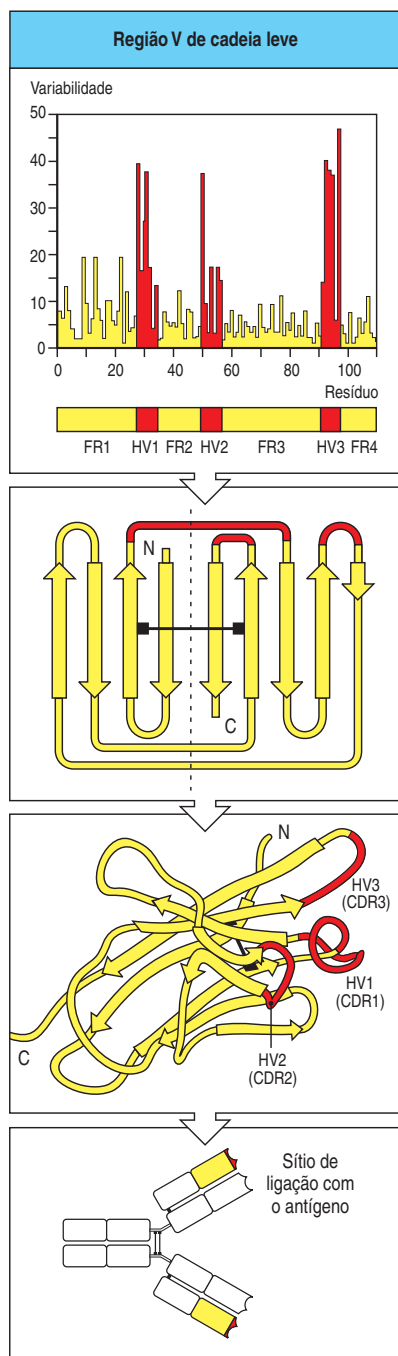


Figura 3.7 As regiões hipervariáveis posicionam-se em alças separadas na estrutura dobrada. Quando as regiões hipervariáveis (CDRs) estão posicionadas na estrutura de um domínio V, pode-se observar que elas estão em alças que se aproximam na estrutura dobrada.

Na molécula de anticorpo, o pareamento das cadeias pesadas e leves aproxima as alças hipervariáveis de cada cadeia, criando uma única superfície hipervariável, que forma o sítio de ligação com o antígeno na extremidade de cada braço. C, carboxiterminal; N, aminoterminal.

de métodos para a produção de **anticorpos monoclonais** (ver Apêndice I, Seção A-12), foi possível fazer uma grande quantidade de anticorpos puros específicos para um dado antígeno. Isto tem proporcionado um panorama mais geral do modo como anticorpos interagem com seus antígenos, confirmando e ampliando a visão das interações antígeno-anticorpo derivadas do estudo dos haptenos.

A superfície da molécula de anticorpo formada pela justaposição das CDRs de cadeias leve e pesada cria o sítio de ligação com o antígeno. As sequências dos aminoácidos das CDRs são diferentes em diferentes anticorpos, assim como as formas das superfícies criadas por essas CDRs. Como um princípio geral, anticorpos unem-se a ligantes com superfícies complementares ao sítio de ligação do antígeno. Um antígeno pequeno, como um hapteno ou um pequeno peptídeo, geralmente se liga em um sulco ou em uma fenda localizada entre os domínios V das cadeias leve e pesada (Figura 3.8a e b). Alguns antígenos, como proteínas, podem ser do mesmo tamanho, ou até maiores que os próprios anticorpos. Nesses casos, a interface entre antígeno e anticorpo é, frequentemente, uma ampla superfície que envolve todas as CDRs e, em alguns casos, pode incluir algumas regiões estruturais do anticorpo (Figura 3.8c) Essa superfície não precisa ser côncava; pode ser plana, ondulada ou mesmo convexa. Em alguns casos, moléculas de anticorpo com a alça CDR3 alongada podem introduzir um “dedo” nas retrações da superfície do antígeno, como mostrado na Figura 3.8d, onde o anticorpo ligado ao antígeno gp120 do HIV projeta uma longa alça contra o alvo.

3-8 Os anticorpos ligam-se a formas conformacionais na superfície do antígeno

A função biológica dos anticorpos é ligar-se aos patógenos e a seus produtos e facilitar a sua remoção do organismo. Um anticorpo geralmente reconhece apenas uma pequena região na superfície de uma molécula grande, tal como um polisacarídeo ou uma proteína. A estrutura que é reconhecida por um anticorpo é chamada de **determinante antigênico** ou **epítipo**. Alguns dos mais importantes patógenos possuem uma capa polissacarídica, e os anticorpos que reconhecem epítipos constituídos por subunidades de açúcar dessas moléculas são essenciais no fornecimento da proteção imune contra tais patógenos. Em muitos casos, entretanto, os antígenos que induzem uma resposta imune são proteínas. Por exemplo, anticorpos protetores contra vírus reconhecem a cobertura viral. Em todos esses casos, a estrutura reconhecida pelo anticorpo está localizada na superfície da proteína. Esses sítios são compostos por aminoácidos de diferentes partes da cadeia polipeptídica que foram aproximados pelo dobramento proteico. Os determinantes antigênicos dessa natureza são conhecidos como **epítipos conformacionais** ou **descontínuos**, porque a estrutura reconhecida é composta por segmentos proteicos descontínuos na sequência de aminoácidos do antígeno, mas reunidos na estrutura tridimensional. Em contraste, um epítipo composto por um único fragmento da cadeia polipeptídica é denominado **epítipo contínuo** ou **linear**. Embora a maior parte dos anticorpos gerados contra proteínas intactas completamente dobradas reconheça epítipos descontínuos, alguns podem ligar-se a fragmentos peptídicos da proteína. Inversamente, os anticorpos produzidos contra fragmentos peptídicos de uma proteína ou contra peptídeos sintéticos, correspondendo à parte de sua sequência, são, às vezes, encontrados ligados com a proteína nativa dobrada. Isso possibilita, em alguns casos, usar peptídeos sintéticos em vacinas que visam à produção de anticorpos contra proteínas de um patógeno.

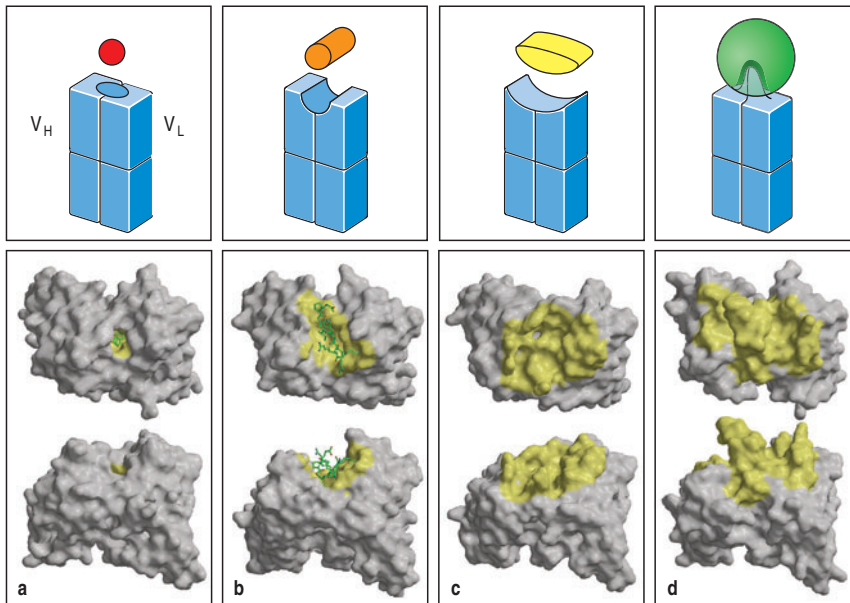


Figura 3.8 Antígenos podem ligar-se em sulcos, em cavidades ou em superfícies amplas dos sítios de ligação dos anticorpos. Os quadros da fileira superior mostram representações esquemáticas de diferentes tipos de sítios de ligação no fragmento Fab de um anticorpo: primeiro quadro, sulco; segundo quadro, cavidade; terceiro quadro, superfície ampla; quarto quadro, superfície que se protunde. Abaixo, estão exemplos de cada tipo. Quadro a: no topo da imagem, está representada a interação da superfície da molécula de um pequeno hapteno com regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de um fragmento Fab visto dentro do sítio de ligação do antígeno. O hapteno ferroceno, mostrado em verde, é ligado no sulco de ligação do antígeno (amarelo). Na imagem inferior (e nos quadros b, c e d), a molécula foi girada cerca de 90° para mostrar a superfície lateral do sítio de ligação. Quadro b: em um complexo de um anticorpo com um peptídeo do vírus da imunodeficiência humana (HIV), o peptídeo (verde) liga-se ao longo do sulco (amarelo) formado entre os domínios V de cadeias leve e pesada. Quadro c: complexo entre a lisozima da clara do ovo de galinha e o fragmento Fab de seu anticorpo correspondente (HyHel5). A superfície do anticorpo que entra em contato com a lisozima está em amarelo. Todas as seis CDRs do sítio de ligação do antígeno estão envolvidas na ligação. Quadro d: uma molécula de anticorpo contra o antígeno gp120 do HIV alongou a alça CDR3 que penetrou em um recuo na superfície do antígeno. A estrutura do complexo entre este anticorpo e a gp120 ainda não foi solucionada; assim, a área amarela na imagem nos quadros inferiores representa a extensão da região CDR, em vez da real região de contato entre o anticorpo e o antígeno. (Fotografias cortesia de I.A. Wilson e R.L. Stanfield.)

3-9 As interações antígeno-anticorpo envolvem uma variedade de forças

A interação entre um anticorpo e seu antígeno pode ser rompida por altas concentrações de sal, pH extremo, detergentes e, algumas vezes, por competição com altas concentrações do próprio epítipo puro. A ligação é, portanto, uma interação não-covalente reversível. As forças ou pontes envolvidas nessas interações não-covalentes estão esquematizadas na Figura 3.9.

Interações eletrostáticas ocorrem entre as cadeias laterais dos aminoácidos carregados, assim como nas pontes de sal. Interações também ocorrem entre os dipolos elétricos, como nas pontes de hidrogênio e nas forças de van der Waals de menor alcance. Altas concentrações salinas e pH extremo rompem a ligação antígeno-anticorpo por enfraquecimento das interações eletrostáticas e/ou pontes de hidrogênio. Esse princípio é empregado na purificação de antígenos, utilizando colunas de afinidade com anticorpos imobilizados e vice-versa para a purificação de anticor-

Forças não-covalentes	Origem	
Forças eletrostáticas	Atração entre cargas opostas	$\text{—NH}_3^+ \quad \text{OOC}^-$
Pontes de hidrogênio	Hidrogênio compartilhado entre átomos eletronegativos (N, O)	$\begin{array}{c} > \text{N} & \text{—} & \text{H} & \text{—} & \text{O} & = & \text{C} < \\ \delta^- & & \delta^+ & & \delta^- & & \end{array}$
Forças de van der Waals	Flutuações nas nuvens de elétrons ao redor das moléculas polarizam de maneira oposta os átomos vizinhos	$\begin{array}{cc} \delta^+ & \delta^- \\ \delta^- & \delta^+ \end{array}$
Forças hidrofóbicas	Grupos hidrofóbicos interagem desfavoravelmente com a água e tendem a se agrupar para exclusão de moléculas de água. A atração também envolve forças de van der Waals.	$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ \text{H} & \text{O} \\ \text{H} & \text{H} \end{array} \quad \begin{array}{c} \delta^+ & \delta^- \\ \delta^- & \delta^+ \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{O} & \text{H} \\ \text{H} & \text{H} \end{array}$

Figura 3.9 As forças não-covalentes que mantêm unido o complexo antígeno-anticorpo. As cargas parciais encontradas nos dipolos elétricos são mostradas como δ^+ ou δ^- . Forças eletrostáticas são inversamente proporcionais ao quadrado da distância que separa as cargas, enquanto as forças de van der Waals, que são mais numerosas na maioria dos contatos antígeno-anticorpo, classificam-se como a sexta força de separação e, portanto, atuam somente em curtas distâncias. Ligações covalentes raramente ocorrem entre antígenos e anticorpos produzidos naturalmente.

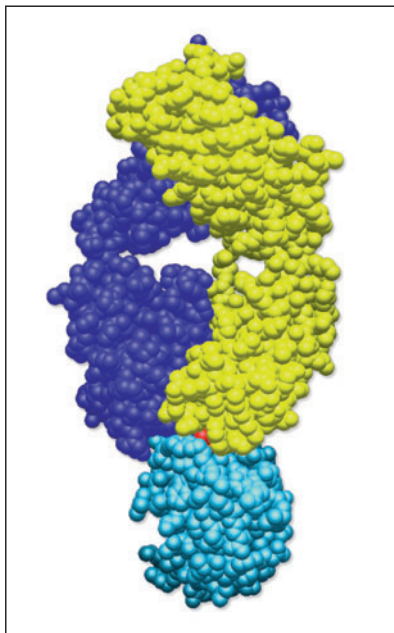


Figura 3.10 O complexo formado pela lisozima com o anticorpo D1.3. A interação dos fragmentos Fab do D1.3 com a lisozima da albumina do ovo de galinha está ilustrada com a lisozima em azul, a cadeia pesada, em roxo, e a cadeia leve, em amarelo. A glutamina, um resíduo da lisozima, mostrado em vermelho, emerge entre os domínios V do sítio de ligação com o antígeno e torna as pontes de hidrogênio importantes para a ligação antígeno-anticorpo. (Cortesia de R.J. Poljak.)

pos (Apêndice I, ver Seção A-5). Interações hidrofóbicas ocorrem quando duas superfícies hidrofóbicas se aproximam para excluir a água. A força de uma interação hidrofóbica é proporcional à área da superfície que é protegida da água. Para alguns antígenos, interações hidrofóbicas provavelmente são responsáveis pela maior parte da energia de ligação. Em alguns casos, moléculas de água estão aprisionadas em bolsos na interface entre o antígeno e o anticorpo. Essas moléculas de água aprisionadas, especialmente aquelas entre os resíduos de aminoácidos polares, também podem contribuir para a ligação e, por isso, para a especificidade do anticorpo.

A contribuição de cada uma dessas forças na interação total depende do anticorpo específico e do antígeno envolvido. Uma notável diferença entre as interações de anticorpos com proteínas antigênicas e a maioria das outras interações naturais entre proteína-proteína reside no fato de os anticorpos possuírem muitos aminoácidos aromáticos em seus sítios de ligação com os antígenos. Esses aminoácidos participam, principalmente, em ligações por forças de van der Waals e interações hidrofóbicas, e algumas vezes em pontes de hidrogênio. A tirosina, por exemplo, pode participar em ambas as pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas. Isso é particularmente adequado para proporcionar diversidade no reconhecimento do antígeno e está presente, frequentemente, nos sítios de ligação do antígeno. Em geral, as forças hidrofóbicas e de van der Waals agem sobre distâncias muito pequenas e servem para unir duas superfícies com formatos complementares: elevações de uma superfície encaixam-se em depressões de outra, para que ocorra uma boa ligação. Em contraste, as interações eletrostáticas entre cadeias laterais com carga e pontes de hidrogênio que ligam átomos de oxigênio e/ou nitrogênio acomodam características específicas ou grupos reativos enquanto fortalecem a interação total. Aminoácidos que possuem cadeias laterais carregadas, como a arginina, são também mais frequentes nos sítios de ligação do antígeno.

Um exemplo de uma reação envolvendo aminoácido específico no antígeno pode ser visto no complexo da lisozima da clara do ovo de galinha com o anticorpo D1.3 (Figura 3.10), onde formam-se fortes pontes de hidrogênio entre o anticorpo e uma glutamina específica da molécula da lisozima que se salienta entre os domínios V_H e V_L . Lisozimas de perdiz e peru têm um outro aminoácido no lugar da glutamina e não se ligam a esse anticorpo. No complexo de alta afinidade da lisozima da clara do ovo de galinha com outro anticorpo, HyHel5 (ver Figura 3.8c), duas pontes de sal formadas entre duas argininas básicas na superfície da lisozima interagem com dois ácidos glutâmicos, oriundos das alças CDR1 e CDR2 da V_H . Mais uma vez, as lisozimas que não possuem um dos dois resíduos de arginina apresentam uma afinidade 1.000 vezes menor com HyHel5. Embora a complementaridade global da superfície deva ter um importante papel nas interações antígeno-anticorpo, na maioria dos anticorpos que foram estudados com este nível de detalhe, somente poucos resíduos contribuem de forma importante para a energia de ligação e, por isso, para a especificidade final do anticorpo. Embora muitos anticorpos nativos se unam a seus ligantes com alta afinidade, a engenharia genética, por meio de mutagênese sítio-dirigida, pode moldar um anticorpo para ligar-se ainda mais fortemente ao seu epítipo.

Resumo

A análise do complexo antígeno-anticorpo por cristalografia por raios X demonstrou que as alças hipervariáveis (regiões determinantes da complementaridade, DCRs) das regiões V das imunoglobulinas determinam a especificidade dos anticorpos. No caso dos antígenos proteicos, a molécula do anticorpo faz contato com o antígeno sobre uma larga área de sua superfície, que é complementar à superfície antigênica reconhecida. Interações eletrostáticas, pontes de hidrogênio, forças de van der Waals e interações hidrofóbicas podem contribuir para a ligação. Dependendo do tamanho do antígeno, as cadeias laterais dos aminoácidos, na maioria ou em todas as CDRs, fazem contato com o antígeno e determinam a especificida-

de e a afinidade da interação. Outras partes da região V desempenham papel menos importante no contato direto com o antígeno, mas fornecem uma sustentação estrutural estável para as CDRs e ajudam a determinar sua posição e conformação. Os anticorpos produzidos contra proteínas nativas normalmente se ligam à superfície da proteína e estabelecem contato com resíduos descontínuos da estrutura primária da molécula; embora possam ocasionalmente ligar-se a fragmentos peptídicos da proteína e possam às vezes ser usados para detectar uma molécula de proteína nativa. Os peptídeos ligam-se ao anticorpo na fenda entre as regiões V das cadeias leves e pesadas, onde fazem contato específico com algumas, mas não necessariamente com todas as CDRs. Esse é também o modo usual de ligação com antígenos de carboidratos e com moléculas pequenas, como os haptenos.

O reconhecimento do antígeno pelas células T

Ao contrário das imunoglobulinas, as quais interagem com o patógeno e seus produtos tóxicos no espaço extracelular do organismo, as células T somente reconhecem antígenos estranhos que são apresentados na superfície das próprias células do organismo. Esses antígenos podem ser provenientes de patógenos como vírus ou bactérias intracelulares, que se replicam dentro da célula, ou de patógenos ou seus produtos provenientes do fluido extracelular que as células internalizam por endocitose.

As células T podem detectar a presença de patógenos intracelulares, porque as células infectadas expõem em suas superfícies fragmentos peptídicos oriundos das proteínas dos patógenos. Esses peptídeos estranhos são liberados para a superfície da célula por glicoproteínas especializadas da célula hospedeira – as moléculas do MHC. Estas são codificadas por um grande grupo de genes, primeiramente identificados por seus poderosos efeitos na resposta imune contra tecidos transplantados. Por essa razão, o complexo gênico foi chamado de complexo de histocompatibilidade principal (MHC), e as glicoproteínas ligadoras de peptídeos são conhecidas como moléculas do MHC. O reconhecimento do antígeno como um pequeno fragmento peptídico ligado a uma molécula do MHC e exposto na superfície celular é uma das características mais distintas das células T e será o foco desta parte do capítulo. A forma como um fragmento peptídico de um antígeno forma um complexo com moléculas do MHC será descrito no Capítulo 5.

Nesta parte do capítulo, descreveremos a estrutura e as propriedades do receptor da célula T (ou TCR). Como esperado com base em suas funções como estruturas altamente variáveis de reconhecimento do antígeno, genes para o receptor de células T estão fortemente relacionados às imunoglobulinas. Entretanto, existem diferenças importantes entre os receptores de células T e as imunoglobulinas que refletem as características especiais do reconhecimento do antígeno pelas células T.

3-10 O receptor de células T é muito semelhante ao fragmento Fab de imunoglobulina

Os receptores de células T foram identificados pela primeira vez utilizando-se anticorpos monoclonais que se ligam somente a um clone de linhagem de célula T: esses anticorpos podem inibir especificamente o reconhecimento do antígeno por esses clones ou ativá-los especificamente, mimetizando o antígeno (ver Apêndice I, Seção A-19). Esses anticorpos **clonotípicos** foram usados para mostrar que cada célula T possui cerca de 30.000 receptores de antígenos idênticos em sua superfície, sendo cada receptor constituído por duas cadeias polipeptídicas diferentes, denominadas cadeias de **receptor de células T α (TCR α)** e cadeias **β (TCR β)**, ligadas por uma ponte dissulfídica. Esses **heterodímeros $\alpha\beta$** são muito

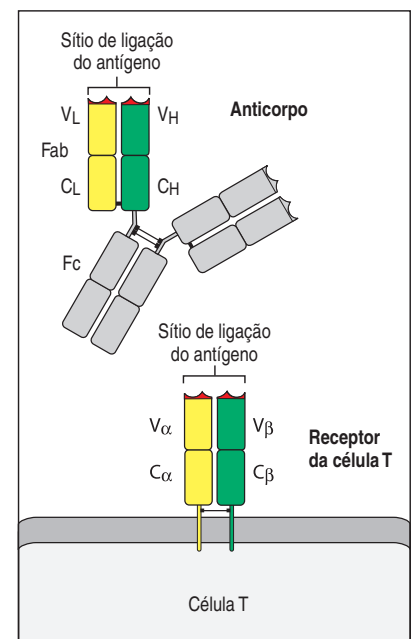


Figura 3.11 O receptor da célula T se assemelha a um fragmento Fab ligado à membrana. O fragmento Fab das moléculas de anticorpo é um heterodímero ligado por pontes dissulfídicas, no qual cada cadeia contém um domínio constante e uma porção variável de imunoglobulina; a justaposição das regiões variáveis forma o sítio de ligação do antígeno (ver Seção 3-6). O receptor da célula T é, também, um heterodímero ligado por pontes dissulfídicas, no qual cada cadeia contém uma porção semelhante ao domínio constante de imunoglobulina e uma porção semelhante ao domínio variável. Assim como no fragmento Fab, a justaposição dos domínios V forma o sítio de reconhecimento do antígeno.

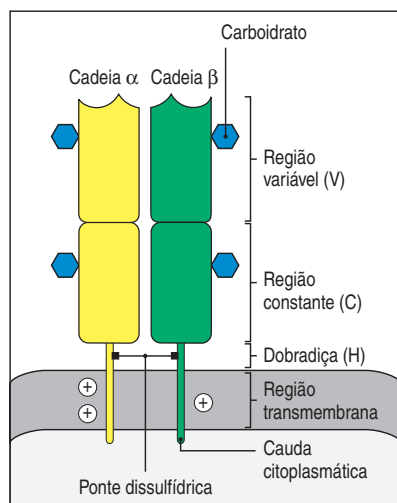


Figura 3.12 A estrutura do receptor de células T. O heterodímero do receptor de células T é composto por duas cadeias glicoproteicas transmembrana, α e β . A porção extracelular da cadeia consiste em dois domínios que se assemelham aos domínios V e C da imunoglobulina. Ambas as cadeias possuem cadeias laterais de carboidratos ligadas a cada domínio. Um curto seg-

mento, análogo à região flexível das imunoglobulinas à membrana, contém um resíduo de cisteína que forma a ponte dissulfídica intercadeia. As hélices transmembrana de ambas as cadeias são pouco comuns, pois contêm resíduos carregados positivamente (básicos) no segmento transmembrana hidrofóbico. A cadeia α possui dois desses resíduos, e a cadeia β , apenas um.

semelhantes em sua estrutura ao fragmento Fab da molécula de imunoglobulina (Figura 3.11) e são responsáveis pelo reconhecimento de antígeno pela maioria das células T. Existe, em uma minoria de células T, um tipo alternativo de receptor, estruturalmente semelhante, formado por um par de diferentes cadeias polipeptídicas designadas como γ e δ . Os **receptores de células T $\gamma\delta$** possuem propriedades de reconhecimento do antígeno diferentes do **receptor de célula T $\alpha\beta$** , e a função das células T $\gamma\delta$ na resposta imune ainda não é totalmente clara (ver Seção 2-34). No restante deste capítulo, utilizaremos o termo receptor de células T referindo-se ao receptor $\alpha\beta$, exceto quando indicado o contrário. Ambos os tipos de receptores de células T diferem das imunoglobulinas ligadas à membrana que funcionam como receptores de células B principalmente de duas maneiras. O receptor da célula T possui apenas um sítio de ligação, e o receptor da célula B possui dois. Os receptores de células T nunca são secretados, ao passo que a imunoglobulina pode ser secretada na forma de anticorpo.

Os dados iniciais sobre a estrutura e a função do receptor de células T $\alpha\beta$ surgiram a partir de estudos de clones de cDNA que codificam as cadeias receptoras. A sequência de aminoácidos obtida a partir do cDNA do receptor de células T mostrou claramente que ambas as cadeias do receptor das células T possuem uma região variável aminoterminal (V) com homologia ao domínio V das imunoglobulinas, uma região constante homóloga à região C das imunoglobulinas e um pequeno segmento de dobradiça com um resíduo de cisteína que forma uma ponte dissulfídica entre as cadeias (Figura 3.12). Cada cadeia atravessa a bicamada lipídica por um domínio transmembrana hidrofóbico e termina em uma pequena cauda citoplasmática. Essas similaridades das cadeias dos receptores das células T às cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas possibilitaram a primeira identificação da semelhança estrutural entre o heterodímero do receptor de células T e o fragmento Fab das imunoglobulinas.

A estrutura tridimensional do receptor da célula T foi, desde então, determinada por cristalografia por raios X, sendo, de fato, semelhante ao fragmento Fab. As cadeias dos receptores de células T dobram-se da mesma forma que o fragmento Fab (Figura 3.13a), embora a estrutura final pareça mais curta e larga. Existem, entretanto, algumas distintas diferenças estruturais entre o receptor de células T e o fragmento Fab. A diferença mais notável está no domínio C_α , onde a dobra é diferente de qualquer outro domínio semelhante à imunoglobulina. A metade do domínio que é justaposta ao domínio C_β forma uma folha β similar à encontrada em outros domínios de imunoglobulinas, mas a outra metade é formada por fitas levemente agrupadas e por um curto segmento de hélice α (Figura 3.13b). No domínio C_α , a ponte dissulfídica intramolecular, a qual é semelhante a um domínio de imunoglobulina, normalmente liga duas fitas β , ligando a fita β ao segmento de hélice α .

Existem também diferenças na forma em que os domínios interagem. A interface entre os domínios V e C de ambas as cadeias dos receptores de células T é mais extensa do que nos anticorpos. A interação entre os domínios C_α e C_β é distinta por fazer uso de carboidratos, com um grupamento açúcar do domínio C_α formando várias pontes de hidrogênio com o domínio C_β (ver Figura 3.13b). Finalmente, uma comparação entre os sítios de ligação variáveis mostra que, embora as alças das CDR se alinhem bastante perto às moléculas dos anticorpos, há alguns deslocamentos (ver Figura 3.13c). Esse deslocamento é particularmente marcante na alça V_α CDR2, que é orientada em ângulos retos equivalentes à alça nos domínios

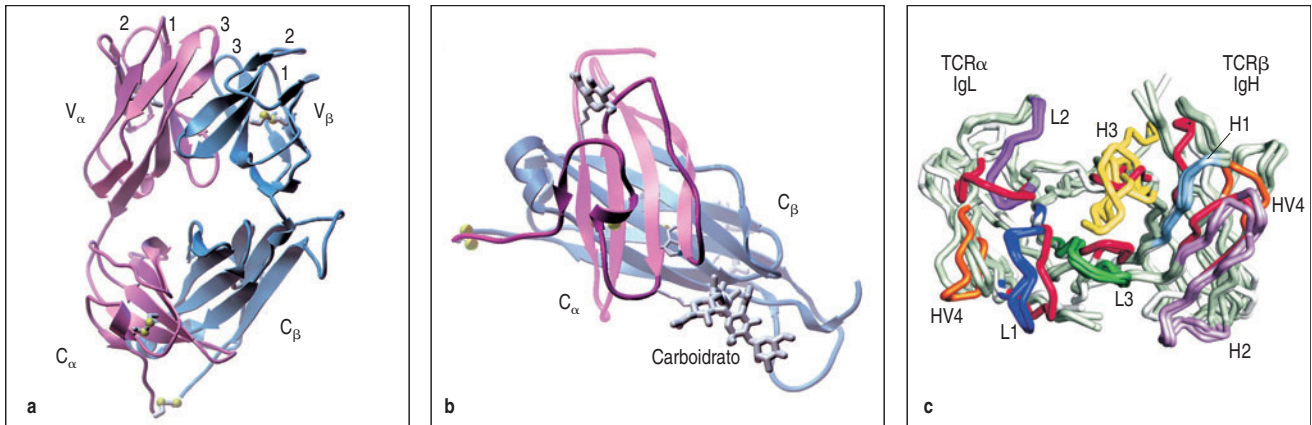


Figura 3.13 Estrutura cristalográfica de um receptor de célula T $\alpha:\beta$ a uma resolução de 2,5 Å. Nos quadros a e b, as cadeias α são mostradas em rosa, e as cadeias β , em azul. As pontes dissulfídicas são mostradas em verde. No quadro a, o receptor de células T é visto de cima, como se encontra na superfície celular, com as alças CDRs que formam o sítio de ligação ao antígeno (marcadas 1, 2 e 3) alinhadas através de uma superfície superior relativamente chata. No quadro b, são mostrados os domínios C_α e C_β . O domínio C_α não se dobra como o típico domínio de uma imunoglobulina; uma face é composta por fitas irregulares de peptídeos, ao invés de folhas β . As pontes dissulfídicas intramoleculares ligam as fitas β ao segmento da hélice α . A interação entre os domínios C_α e C_β é auxiliada por carboidratos (coloridos em cinza e marcados na figura), com o grupamento açúcar do domínio C_α criando pontes de hidrogênio com o domínio C_β . No quadro

c, o receptor de células T é mostrado alinhado aos sítios de ligação do antígeno de três anticorpos diferentes. Esta é uma vista de cima do sítio de ligação. O domínio V_α do receptor está alinhado com o domínio V_L do sítio de ligação do anticorpo, e o domínio V_β , alinhado com V_H . Os CDRs do receptor de célula T e as moléculas de imunoglobulinas estão coloridos, com os CDR1, 2 e 3 do TCR mostrados em vermelho, e a alça HV4, em laranja. No domínio V da imunoglobulina, as alças CDR1 da cadeia pesada (H1) e da cadeia leve (L1) são mostradas em azul-claro e escuro, respectivamente, e as alças CDR2 (H2, L2) em roxo-claro e escuro, respectivamente. A alça CDR3 da cadeia pesada (H3) aparece em amarelo, e a da cadeia leve CDR3 (L3), em verde-claro. A alça HV4 do TCR (laranja) não possui paralelo hipervariável na cadeia de imunoglobulina. (Modelo da estrutura cortesia de I.A. Wilson.)

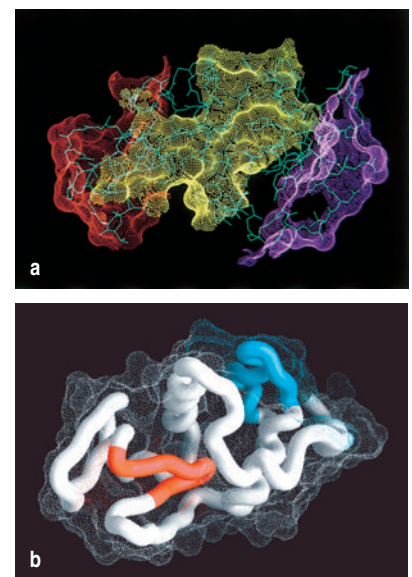
V dos anticorpos, como resultado de um deslocamento na fita β que ancora um final da alça de um lado do domínio ao outro. O deslocamento da fita também causa uma mudança na orientação da alça V_β CDR2 em alguns dos domínios V_β , cujas estruturas são conhecidas. A estrutura cristalográfica foi descrita nesse nível de resolução; assim, ainda está por ser demonstrado até que ponto todos os receptores de células T compartilham essas características e se ainda existem mais diferenças a serem descobertas.

3-11 O receptor de células T reconhece o antígeno na forma de um complexo de um peptídeo estranho ligado a uma molécula do MHC

O reconhecimento do antígeno pelos receptores de células T difere claramente do reconhecimento pelas células B e anticorpos. O reconhecimento do antígeno pelas células B envolve a ligação direta da imunoglobulina ao antígeno intacto, como discutido na Seção 3-8. Os anticorpos ligam-se, tipicamente, à superfície das proteínas antigênicas, interagindo com aminoácidos que são descontínuos na estrutura primária, mas próximos na conformação nativa da proteína. Por outro lado, as células T respondem a pequenas sequências de aminoácidos contíguas nas proteínas. Essas sequências estão frequentemente escondidas na estrutura da proteína

Figura 3.14 Diferenças no reconhecimento da lisozima da clara do ovo pelas imunoglobulinas e pelos receptores de células T. Os anticorpos podem ser vistos, por cristalografia por raios X, ligando-se a epítomos na superfície de proteínas, como mostrado no quadro a, onde os epítomos para três anticorpos são mostrados em diferentes cores na superfície da lisozima da clara do ovo (ver também Figura 3.10). Em contraste, os epítomos reconhecidos pelos receptores de células T não precisam ligar-se na superfície

da molécula, pois o receptor de células T reconhece fragmentos peptídicos da proteína, e não a proteína antigênica por si só. Os peptídeos correspondendo a dois epítomos de células T da lisozima são mostrados no quadro b. Um epítopo em azul liga-se à superfície da proteína, mas um segundo, mostrado em vermelho, liga-se principalmente no centro e está inacessível à proteína dobrada. Para que este resíduo fique acessível ao receptor de células T, a proteína deve ser desdobrada e processada. (Quadro a cortesia de S. Sheriff.)



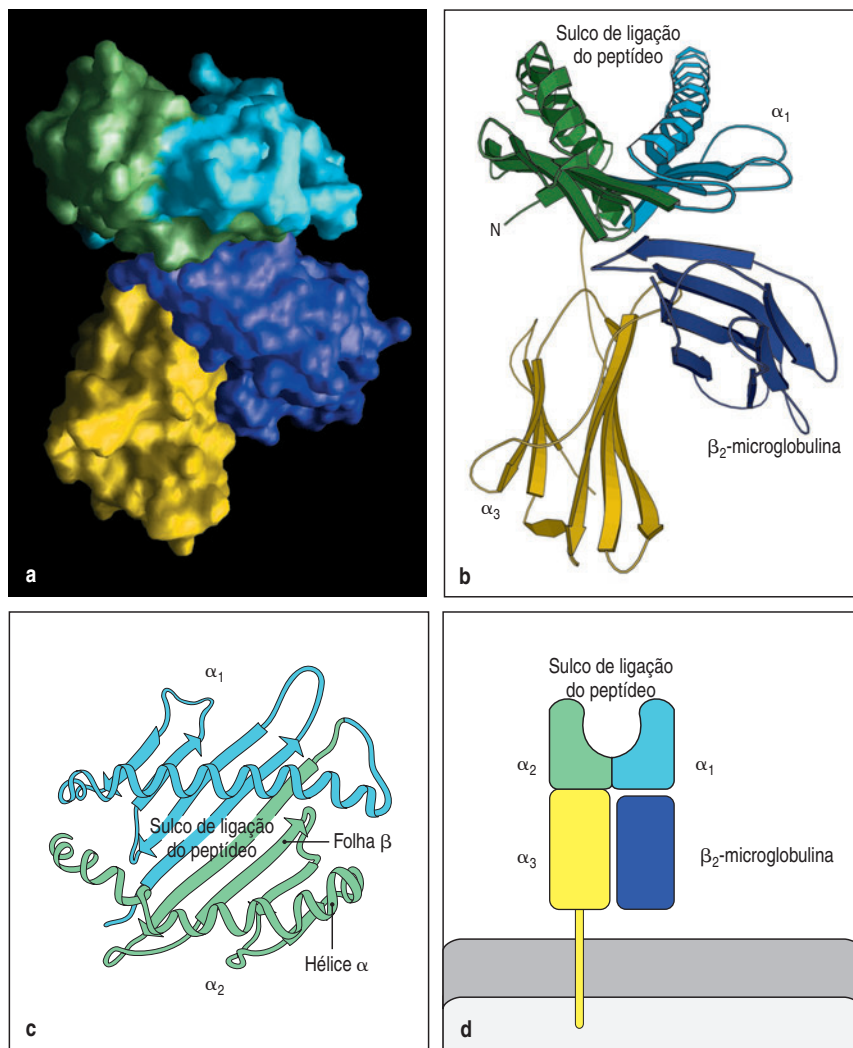
nativa e podem não ser reconhecidas diretamente pelos receptores das células T, a menos que ocorra algum tipo de desdobramento ou processamento em fragmentos peptídicos (Figura 3.14). Veremos no Capítulo 5 a forma como isso ocorre.

A natureza do antígeno reconhecido pelas células T tornou-se clara com a descoberta de que fragmentos peptídicos que estimulam as células T somente são reconhecidos quando ligados a uma molécula do MHC. O ligante reconhecido pela célula T é, assim, um complexo de um peptídeo com uma molécula do MHC. A evidência para o envolvimento do MHC no reconhecimento do antígeno pelas células T foi inicialmente indireta, mas recentemente foi provado de forma conclusiva pelo estímulo das células T com o peptídeo purificado: complexo MHC. O receptor da célula T interage com este ligante fazendo contatos com ambos, com a molécula do MHC e com o peptídeo antigênico.

3-12 As duas classes de moléculas do MHC possuem distintas estruturas em suas subunidades, mas uma estrutura tridimensional semelhante

Existem duas classes de moléculas do MHC – **MHC classe I** e **MHC classe II** – que diferem tanto em sua estrutura quanto no padrão de expressão sobre os tecidos do corpo. Como visto nas Figuras 3.15 e 3.16, as moléculas do MHC classe I e MHC classe II são estreitamente relacionadas em sua estrutura como um todo, mas diferem na composição das subunidades.

Figura 3.15 Estrutura de uma molécula do MHC de classe I, determinada por cristalografia por raios X. O quadro a mostra uma representação gráfica computadorizada de uma molécula do MHC de classe I humana, HLA-A2, que foi clivada da superfície celular pela papaina. A molécula está colorida de acordo com os domínios descritos nos quadros b-d. Os quadros b e c mostram um diagrama em fitas dessa estrutura. No quadro d, é mostrada de forma esquemática uma molécula do MHC de classe I, um heterodímero de cadeia α , que atravessa a membrana (peso molecular de 43 kDa), ligado não-covalentemente à β_2 -microglobulina (12 kDa), a qual não atravessa a membrana. A cadeia α apresenta três domínios: α_1 , α_2 e α_3 . O domínio α_3 e a β_2 -microglobulina apresentam semelhanças na sequência de aminoácidos com os domínios constantes das imunoglobulinas e possuem uma estrutura pregueada similar, e as porções α_1 e α_2 dobram-se juntas em uma única estrutura, consistindo em duas hélices α segmentadas sobre uma folha de oito cadeias β antiparalelas. O dobramento dos domínios α_1 e α_2 cria um sulco, onde os peptídeos antigênicos se ligam às moléculas do MHC. A região transmembrana e o curto segmento peptídico que conecta os domínios externos à superfície celular não são vistos nos quadros a e b, pois foram removidos pela digestão com papaina. Como pode ser visto no quadro c, olhando de cima a molécula, os lados do sulco são formados pelas faces internas das duas hélices α ; ao passo que a folha β pregueada formada pelo pareamento dos domínios α_1 e α_2 forma a base do sulco.



Em ambas as classes, os dois domínios pareados de proteínas próximas à membrana, que se assemelham aos domínios das imunoglobulinas, e os dois domínios mais distantes da membrana doam em conjunto formando uma longa fenda, ou sulco, que é o local de ligação do peptídeo. Os complexos peptídeos purificados: MHC de classe I e MHC de classe II foram caracterizados estruturalmente, permitindo a descrição detalhada das próprias moléculas do MHC e da maneira pela qual elas ligam os peptídeos.

As moléculas do MHC classe I (ver Figura 3.15) consistem em duas cadeias polipeptídicas. Uma cadeia – a cadeia α – é codificada no MHC (no cromossoma 6 em seres humanos) e está associada de maneira não-covalente a uma cadeia menor à β_2 -microglobulina, a qual não é polimórfica e é codificada em um cromossoma diferente – cromossoma 15 no ser humano. Somente a cadeia α de classe I atravessa a membrana. A molécula completa possui quatro domínios: três formados pela cadeia α , codificada pelo MHC, e um pela β_2 -microglobulina. O domínio α_3 e a β_2 -microglobulina têm uma estrutura pregueada que se assemelha a um domínio de imunoglobulina. A estrutura pregueada de seus domínios α_1 e α_2 formam as paredes de uma fenda na superfície da molécula onde se liga o peptídeo e é conhecida como **fenda de ligação do peptídeo** ou **sulco de ligação do peptídeo**. As moléculas do MHC são altamente polimórficas, e a maior diferença entre as diferentes formas está localizada na fenda de ligação do peptídeo, influenciando os peptídeos que irão ligar-se e, portanto, a especificidade do antígeno apresentado às células T.

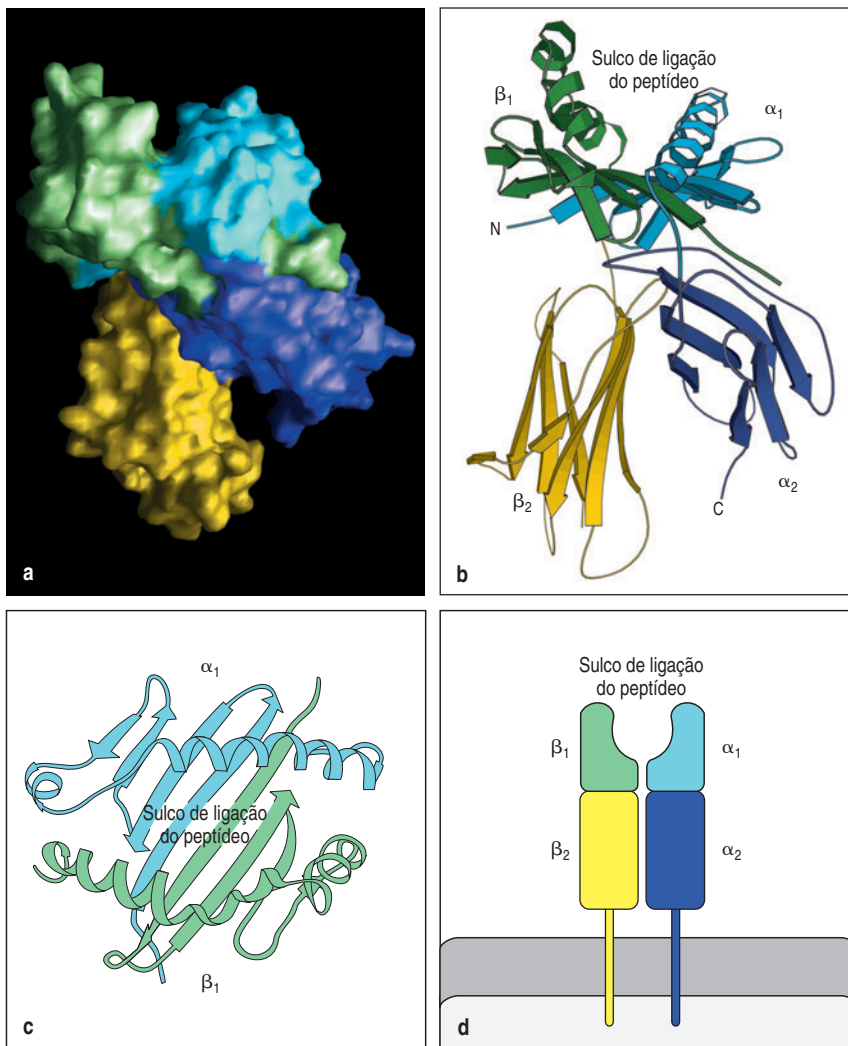
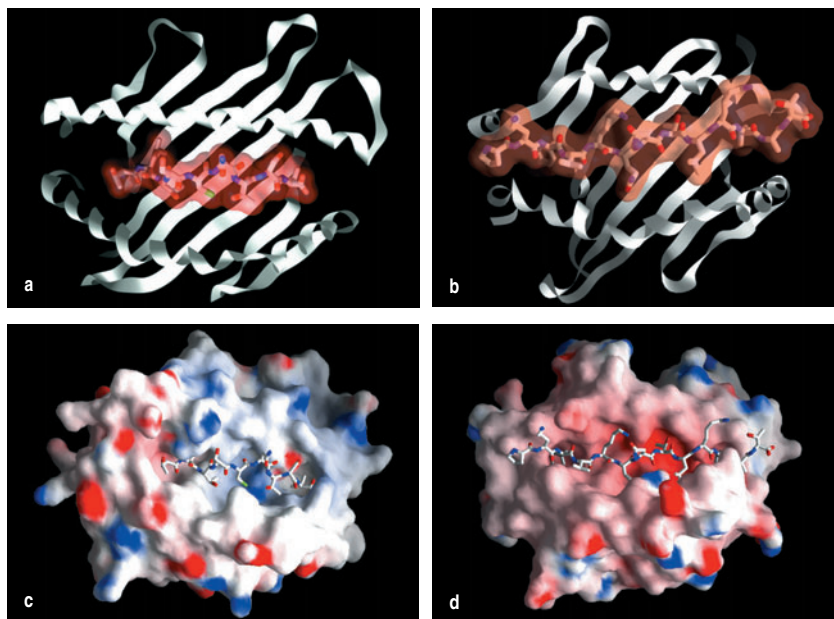


Figura 3.16 As moléculas do MHC de classe II assemelham-se estruturalmente às moléculas do MHC de classe I. A molécula do MHC de classe II é composta por duas cadeias transmembrana de glicoproteínas α (34 kDa) e β (29 kDa), como mostrado esquematicamente no quadro d. Cada cadeia possui dois domínios, e as duas cadeias juntas formam uma estrutura compacta de quatro domínios, similar à descrita para a molécula do MHC de classe I (comparar com quadro d da Figura 3.15). O quadro a exibe uma representação computadorizada da superfície da molécula do MHC de classe II, nesse caso, a proteína humana HLA-DR1; e o quadro b ilustra o diagrama, em fitas, equivalente. Os domínios α_2 e β_2 , assim como α_3 e β_2 -microglobulina da molécula do MHC de classe I, têm sequência de aminoácidos e estrutura semelhante aos domínios C das imunoglobulinas; na molécula do MHC de classe II, os domínios que formam o sulco de ligação com o peptídeo são formados por cadeias diferentes e, portanto, não se unem por uma ligação covalente (ver quadros c e d). Uma outra diferença importante, não aparente neste diagrama, reside no fato de que o sulco de ligação ao peptídeo da molécula do MHC de classe II é aberto em ambas as extremidades.

Figura 3.17 As moléculas do MHC ligam-se fortemente aos peptídeos do sulco. Quando as moléculas do MHC são cristalizadas com um único peptídeo antigênico sintético ligado ao seu sulco, os detalhes de ligação são revelados. Em moléculas do MHC de classe I (quadros a e c), o peptídeo se liga em uma conformação alongada com ambas as extremidades fortemente ligadas às extremidades do sulco. Nas moléculas do MHC de classe II (quadro b e d), o peptídeo também se liga em uma conformação alongada, mas suas extremidades não estão fortemente ligadas, e o peptídeo se estende até o sulco. A superfície superior do complexo peptídeo:MHC é reconhecida pelas células T, sendo composta por resíduos da molécula do MHC e do peptídeo. Nos quadros c e d, o potencial eletrostático da superfície da molécula do MHC está representado pelas áreas azuis, indicando potencial positivo, e pelas vermelhas, indicando potencial negativo.



As moléculas do MHC de classe II consistem em um complexo não-covalente de duas cadeias α e β , que atravessam a membrana (Figura 3.16). A cadeia α do MHC classe II é uma proteína diferente da cadeia β da classe I. As cadeias α e β do MHC de classe II são ambas codificadas dentro do MHC. A estrutura cristalina da molécula do MHC de classe II mostra que ela possui uma estrutura pregueada muito semelhante à da molécula do MHC de classe I, mas na molécula do MHC classe II, a fenda de ligação do peptídeo é formada por dois domínios de cadeias diferentes – os domínios α_1 e β_1 . As principais diferenças nas estruturas das duas moléculas residem nas extremidades do sulco de ligação do peptídeo, que são mais abertas nas moléculas do MHC classe II do que nas moléculas do MHC classe I. Consequentemente, as extremidades de um peptídeo ligado a uma molécula do MHC de classe I estão substancialmente mais imersas no interior da molécula, ao passo que as extremidades dos peptídeos ligados à molécula de classe II não estão. O peptídeo ligado encontra-se entre os dois segmentos de α -hélice, tanto nas moléculas do MHC de classe I quanto de classe II (Figura 3.17). O receptor das células T interage como ligante, fazendo contatos com ambas as moléculas do MHC e como peptídeo antigênico. Os principais sítios polimórficos das moléculas do MHC de classe II estão localizados na fenda de ligação do peptídeo.

3-13 Os peptídeos são ligados estavelmente às moléculas do MHC e também servem para estabilizar a molécula do MHC na superfície celular

Um indivíduo pode estar infectado por uma ampla variedade de diferentes patógenos, cujas proteínas não apresentam necessariamente sequências peptídicas em comum. Se as células T devem ser alertadas contra todas as possíveis infecções intracelulares, as moléculas do MHC (classes I e II), em cada célula, devem ser capazes de uma ligação estável a peptídeos diferentes. Esse comportamento é completamente distinto de outros receptores peptídeo-ligante, tais como os hormônios peptídicos que, em geral, ligam apenas um único peptídeo. As estruturas cristalinas dos complexos peptídeo:MHC têm ajudado a mostrar como um único sítio de ligação pode ligar peptídeos com alta afinidade enquanto retém a capacidade de associação com uma ampla variedade de diferentes peptídeos.

Uma característica importante da ligação dos peptídeos às moléculas do MHC é a de que os peptídeos se ligam como parte integral da estrutura das moléculas do MHC e estas podem se tornar instáveis quando não possuem um peptídeo li-

gado. A estabilidade conferida pelo peptídeo ligado é importante porque, de outra maneira, trocas de peptídeos na superfície celular impediriam os complexos peptídeo:MHC de serem indicadores confiáveis de infecção ou captura de um antígeno específico. Quando as moléculas do MHC são purificadas das células, seu peptídeo estavelmente ligado é copurificado juntamente com a molécula do MHC, permitindo que possam também ser analisados. Os peptídeos podem ser liberados das moléculas do MHC por desnaturação ácida do complexo; eles podem, então, ser purificados e sequenciados. Peptídeos sintéticos puros podem ser incorporados em moléculas do MHC vazias, permitindo a determinação da estrutura do complexo e revelando detalhes sobre os contatos entre a molécula do MHC e o peptídeo. A partir de tais estudos, foi possível desenvolver uma descrição detalhada das interações dessas ligações. Discutiremos primeiro as propriedades das moléculas do MHC de classe I de ligação a peptídeos.

3-14 Moléculas do MHC de classe I ligam pequenos peptídeos de 8-10 aminoácidos em ambas as extremidades

A ligação de um peptídeo a uma molécula do MHC de classe I é estabilizada nas duas extremidades da fenda de ligação do peptídeo pelo contato entre átomos amino e carboxiterminais livres do peptídeo e sítios invariáveis situados em cada extremidade da fenda de todas as moléculas do MHC de classe I (Figura 3.18). Esses contatos são as principais forças estabilizadoras do complexo peptídeo:MHC de classe I, pois peptídeos sintéticos análogos que não possuem os grupos amino ou carboxiterminal não se ligam estavelmente às moléculas do MHC de classe I. Outros resíduos do peptídeo atuam como uma âncora adicional. Os peptídeos que se ligam às moléculas do MHC de classe I geralmente possuem de 8 a 10 aminoácidos de comprimento. Peptídeos maiores também são capazes de se ligarem, particularmente pela porção carboxiterminal, mas são, em seguida, clivados por exopeptidases presentes no retículo endoplasmático, onde as moléculas do MHC classe I se ligam ao peptídeo. O peptídeo está em uma conformação alongada na fenda; variações no comprimento do peptídeo parecem acomodar-se, na maioria dos casos, mediante uma torção no esqueleto peptídico. Contudo, existem dois exemplos de moléculas do MHC de classe I, em que o peptídeo é capaz de se es-

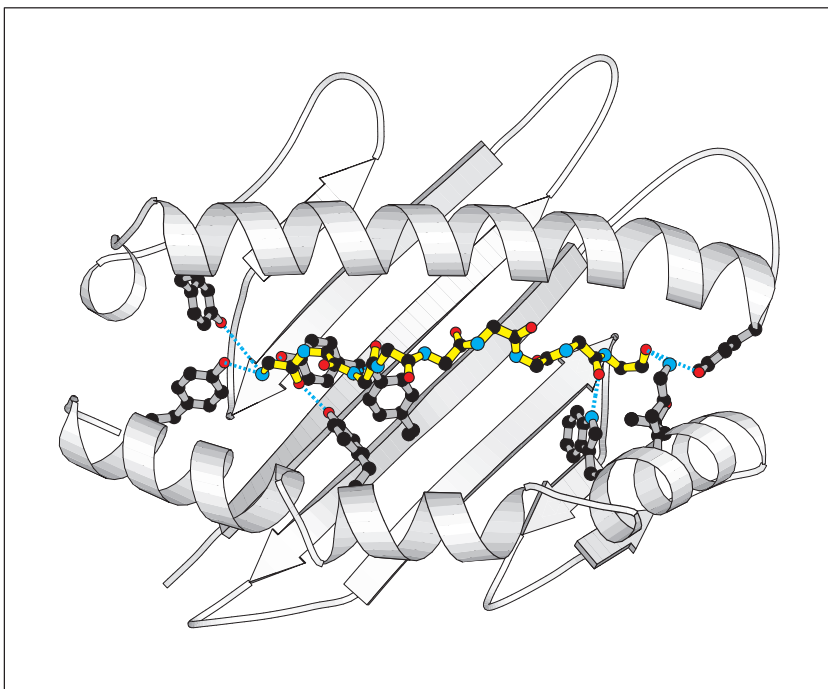


Figura 3.18 Os peptídeos se unem às moléculas do MHC de classe I nas suas extremidades. As moléculas do MHC de classe I interagem com o peptídeo (mostrado em amarelo) por meio de uma série de pontes de hidrogênio e interações iônicas (linhas pontilhadas em azul) nas extremidades do peptídeo. A porção aminoterminal do peptídeo está à esquerda, e a porção carboxiterminal está à direita. Os círculos pretos representam os átomos de carbono; os vermelhos, os de oxigênio; e os azuis, os de nitrogênio. Os resíduos de aminoácidos da molécula do MHC que formam essas pontes são comuns a todas as moléculas do MHC de classe I, e suas cadeias laterais são mostradas no diagrama de fitas (em cinza), no sulco da ligação. Um agrupamento de tirosinas, comum a todas as moléculas do MHC de classe I, forma pontes de hidrogênio com a porção aminoterminal do peptídeo, enquanto um segundo grupamento forma as pontes de hidrogênio e as interações iônicas com o esqueleto do peptídeo na região carboxiterminal.

H ₂ N ⁺	R	G	Y	V	Y	Q	Q	L	COO ⁻
H ₂ N ⁺	S	I	I	N	F	E	K	L	COO ⁻
H ₂ N ⁺	A	P	G	N	Y	P	A	L	COO ⁻

H ₂ N ⁺	T	Y	Q	R	T	R	A	L	V	COO ⁻
H ₂ N ⁺	S	Y	F	P	E	I	T	H	I	COO ⁻
H ₂ N ⁺	K	Y	Q	A	V	T	T	T	L	COO ⁻
H ₂ N ⁺	S	Y	I	P	S	A	E	K	I	COO ⁻

Figura 3.19 Os peptídeos ligam-se às moléculas do MHC por meio de resíduos de ancoramento estruturalmente relacionados. Peptídeos eluídos a partir de duas moléculas do MHC de classe I diferentes são mostrados na parte superior e inferior do quadro, respectivamente. Os resíduos de ancoramento (verde) diferem para os peptídeos que ligam diferentes alelos do MHC de classe I, mas são similares para todos os peptídeos que ligam a mesma molécula do MHC. Os resíduos de ancoramento ligados a uma determinada molécula do MHC não precisam ser idênticos, mas são sempre relacionados (por exemplo, fenilalanina (F) e tirosina (Y) são aminoácidos aromáticos, e valina (V), leucina (L) e isoleucina (I) são grandes aminoácidos hidrofóbicos). Os peptídeos também se ligam às moléculas do MHC de classe I nas suas porções amino (azul) e carboxiterminais (vermelho).

tender para fora da fenda no carboxiterminal, sugerindo que alguma variação de comprimento possa também ser acomodada dessa maneira.

Essas interações conferem a todas as moléculas do MHC de classe I sua ampla especificidade de ligação a peptídeos. Além disso, as moléculas do MHC são altamente polimórficas. Existem centenas de diferentes versões, ou **alelos**, dos genes do MHC de classe I na população humana, cada indivíduo possuindo apenas uma pequena seleção. As principais diferenças entre as variantes alélicas do MHC são encontradas em certos sítios da fenda de ligação ao antígeno, resultantes da presença de diferentes aminoácidos essenciais nos locais de interação de peptídeos nos diferentes variantes do MHC. A consequência disso é que diferentes variantes do MHC se ligam preferencialmente a peptídeos diferentes. Os peptídeos que se ligam a uma determinada variante de uma molécula do MHC possuem os resíduos de aminoácidos iguais ou muito semelhantes em duas ou três posições específicas ao longo da sequência peptídica. Essas cadeias laterais de aminoácidos se inserem nas fendas das moléculas do MHC, que são revestidas por aminoácidos polimórficos. Devido a essa ligação das cadeias laterais de ancoramento do peptídeo à molécula do MHC, os resíduos de peptídeos envolvidos são denominados **resíduos de ancoramento**. A posição e a identidade desses resíduos de ancoramento podem variar dependendo da molécula do MHC de classe I à qual o peptídeo se ligou. Entretanto, a maioria dos peptídeos que se ligam à molécula do MHC de classe I possuem um resíduo de ancoramento hidrofóbico (ou algumas vezes básico) na extremidade carboxila (Figura 3.19). Considerando que a modificação no resíduo de ancoramento na maioria dos casos pode impedir que o peptídeo se ligue, nem todos os peptídeos sintéticos de tamanho adequado que contêm esses resíduos de ancoramento se ligarão à molécula do MHC de classe I apropriada, e assim a ligação também depende da natureza dos aminoácidos que são preferidos em determinadas posições do peptídeo. Em alguns casos, alguns aminoácidos são preferidos em determinadas posições, ao passo que na presença de outros aminoácidos em particular, essa ligação é impedida. Essas posições adicionais dos aminoácidos são conhecidas como “âncoras secundárias”. Essas características de ligação permitem que uma molécula do MHC de classe I se ligue a uma grande variedade de diferentes peptídeos, levando variantes alélicas do MHC de classe I a se ligarem a diferentes grupos de peptídeos.

3-15 O tamanho do peptídeo ligado à molécula do MHC de classe II não é restritivo

A ligação peptídica a moléculas do MHC de classe II também foi analisada pela eluição dos peptídeos ligados e por cristalografia por raios X e difere em vários aspectos com relação aos peptídeos ligados às moléculas do MHC de classe I. Os peptídeos que se associam a moléculas do MHC de classe II têm, pelo menos, 13 aminoácidos de comprimento, podendo ser mais longos. Os grupamentos de resíduos conservados nas moléculas de classe I que unem as duas extremidades dos peptídeos não são encontrados nas moléculas de classe II, e as extremidades dos peptídeos não são ligadas. Em vez disso, os peptídeos posicionam-se em uma conformação estendida ao longo do sulco de ligação peptídica nas moléculas do MHC de classe II. O peptídeo é mantido em posição por interações com as cadeias laterais que protraem em bolsas rasas e profundas formadas pelos resíduos polimórficos e por interações entre o esqueleto do peptídeo e as cadeias laterais dos aminoácidos conservados que revestem o sulco de ligação do peptídeo em todas as moléculas do MHC de classe II (Figura 3.20). Embora haja um menor número de estruturas cristalinas do complexo peptídeo:MHC de classe II do que peptídeos ligados ao MHC de classe I, os dados disponíveis mostram que as cadeias laterais dos aminoácidos nos resíduos 1, 4, 6 e 9 do complexo peptídeo:MHC de classe II se encontram no sulco de ligação.

Os sulcos de ligação das moléculas do MHC de classe II acomodam uma maior variedade de cadeias laterais do que os das moléculas do MHC de classe I, dificultando a definição dos resíduos de ancoramento e as previsões sobre quais peptídeos serão

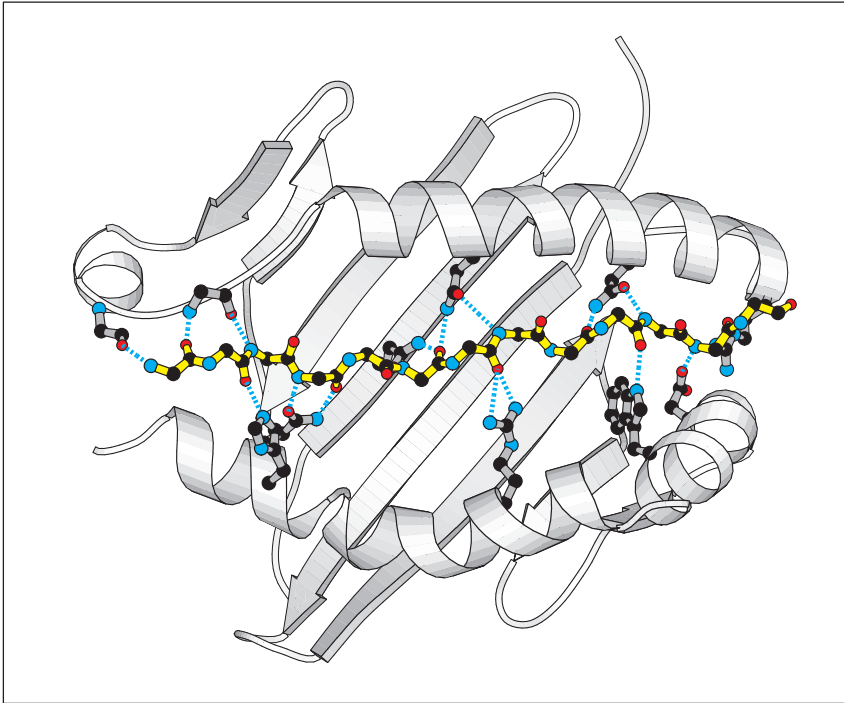


Figura 3.20 Os peptídeos ligam-se às moléculas do MHC de classe II por interação ao longo do sulco. O peptídeo (esqueleto do peptídeo em amarelo; porção aminoterminal do peptídeo à esquerda e carboxiterminal à direita) é ligado a uma molécula do MHC de classe II por uma série de pontes de hidrogênio (linha pontilhada em azul) distribuídas ao longo do peptídeo. As pontes de hidrogênio para a região aminoterminal do peptídeo são formadas com o esqueleto da cadeia peptídica da molécula do MHC de classe II, ao passo que as formadas ao longo do peptídeo são feitas com os resíduos altamente conservados da molécula do MHC. As cadeias laterais desse resíduo são mostradas em cinza no diagrama de fitas do sulco de ligação da molécula do MHC de classe II.

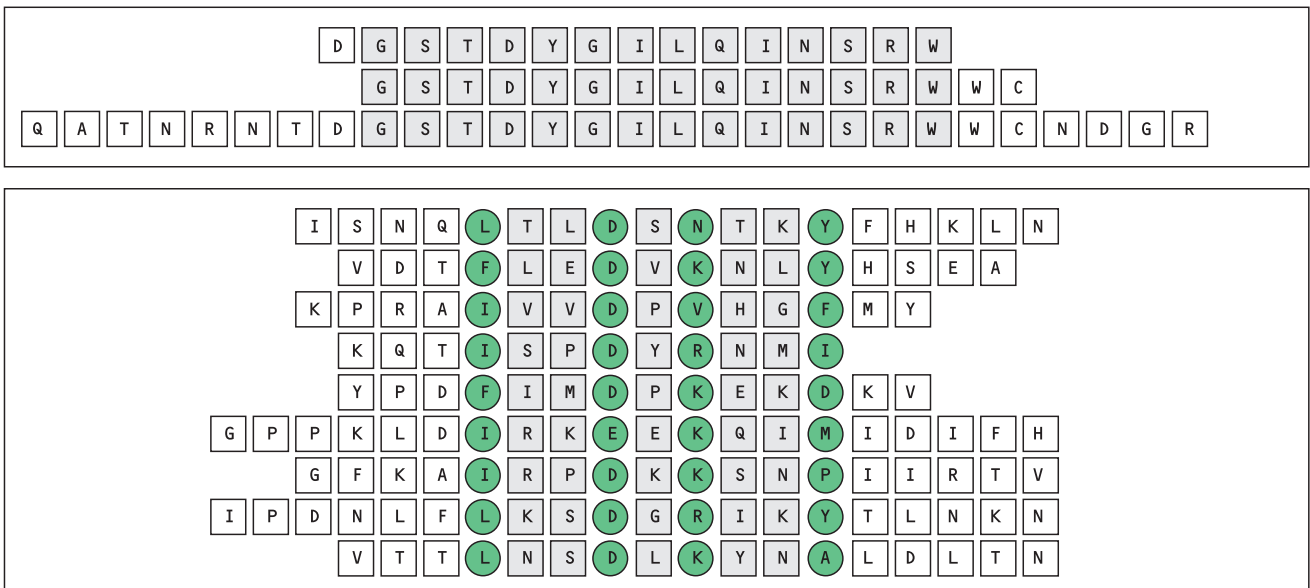


Figura 3.21 Peptídeos que se ligam à molécula do MHC de classe II são variáveis em comprimento e seus resíduos de ancoramento se situam distantes das extremidades do peptídeo. Sequência de uma série de peptídeos que se ligam ao alelo A^k da molécula do MHC de classe II de camundongos são mostrados no quadro superior. Todos contêm uma mesma sequência central (sombreado), mas diferem em comprimento. No quadro inferior, são mostrados diferentes peptídeos que se ligam ao alelo HLA-DR3 da molécula do MHC de classe II humana.

Resíduos de ancoramento são mostrados nos círculos em verde. O comprimento desses peptídeos varia portanto, por convenção: o primeiro resíduo de ancoramento é denominado resíduo 1. Note que todos os peptídeos compartilham resíduos hidrofóbicos negativamente carregados na posição 1 (ácido aspártico (D) ou ácido glutâmico (E)) na posição 4, e a tendência é ter um resíduo básico (lisina (K), arginina (R), histidina (H), glutamina (Q) ou asparagina (N)), na posição 6, e um resíduo hidrofóbico (por exemplo, tirosina (Y), leucina (L), fenilalanina (F)), na posição 9.

capazes de ligar-se a uma determinada molécula de classe II (Figura 3.21). Entretanto, comparando as sequências de peptídeos conhecidos ligados, é geralmente possível detectar um padrão de aminoácidos permissivos para cada alelo diferente do MHC de classe II e projetar como os aminoácidos deste motivo da sequência peptídica irão interagir com os aminoácidos que formam o sulco de ligação do peptídeo. Pelo fato de o peptídeo estar ligado pelo seu esqueleto e poder emergir nas duas extremidades do sulco de ligação, em princípio, não há um limite superior para o tamanho do peptídeo que pode ligar-se a uma molécula do MHC de classe II. Entretanto, parece que longos peptídeos ligados às moléculas do MHC de classe II são clivados por uma peptidase em peptídeos de 13 a 17 aminoácidos, na maioria dos casos. Como as moléculas do MHC de classe I, as moléculas do MHC de classe II que não possuem um peptídeo ligado são instáveis, mas as interações fundamentais para a estabilização dos peptídeos com as moléculas do MHC de classe II ainda não são conhecidas.

3-16 As estruturas cristalográficas de vários complexos receptores de célula T:peptídeo:MHC mostram a mesma orientação do receptor de célula T no complexo peptídeo:MHC

Ao mesmo tempo em que a primeira estrutura de um receptor de célula T determinada por cristalografia por raios X foi publicada, uma estrutura de um ligante MHC de classe I:peptídeo do mesmo receptor de célula T também foi produzida. Essa estrutura (Figura 3.22), prevista por mutagênese sítio-dirigida da molécula do MHC de classe I, mostrou o receptor de célula T alinhado diagonalmente sobre o peptídeo e o sulco de ligação, com a cadeia α do receptor de célula T (TCR α) deitada sobre o domínio α_2 e a porção aminoterminal do peptídeo ligado, a cadeia β do receptor de célula T (TCR β) deitada sobre o domínio α_1 e a extremidade carboxiterminal do peptídeo, e as alças CDR3 de ambas as cadeias TCR α e TCR β encontrando-se nos aminoácidos centrais do peptídeo. O receptor de célula T posiciona-se em um vale entre os dois picos criados pelas hélices α que formam as paredes da fenda de ligação do peptídeo.

A análise de outros complexos, como o peptídeo:MHC de classe I:receptor de célula T e peptídeo:MHC de classe II:receptor de célula T (Figura 3.23), mostrou que ambos possuem orientação muito similar, particularmente para o domínio V_α ; entretanto, alguma variabilidade pode ocorrer na localização e na orientação do domínio V_β . Nessa orientação, os domínios V_α fazem contato principalmente com a porção aminoterminal do peptídeo ligado, enquanto o domínio V_β faz o primeiro contato com a porção carboxiterminal do peptídeo ligado. Ambas as cadeias também interagem com as hélices α da molécula do MHC de classe I (ver Figura 3.22). Os contatos do receptor de célula T não são simetricamente distribuídos sobre a molécula do MHC: considerando que as alças CDR1 e CDR2 V_α fazem contato próximo com as hélices do complexo peptídeo:MHC na porção aminoterminal do peptídeo ligado enquanto a cadeia β das alças CDR1 e CDR2, as quais interagem com o complexo na porção carboxiterminal do peptídeo, parece ter contribuição variável para a ligação.

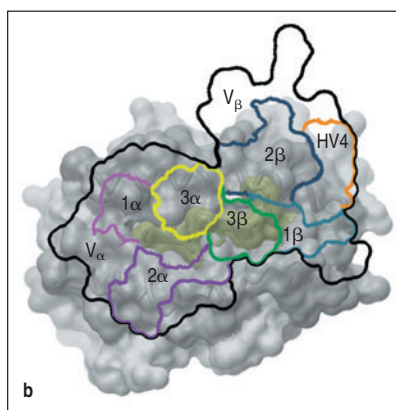
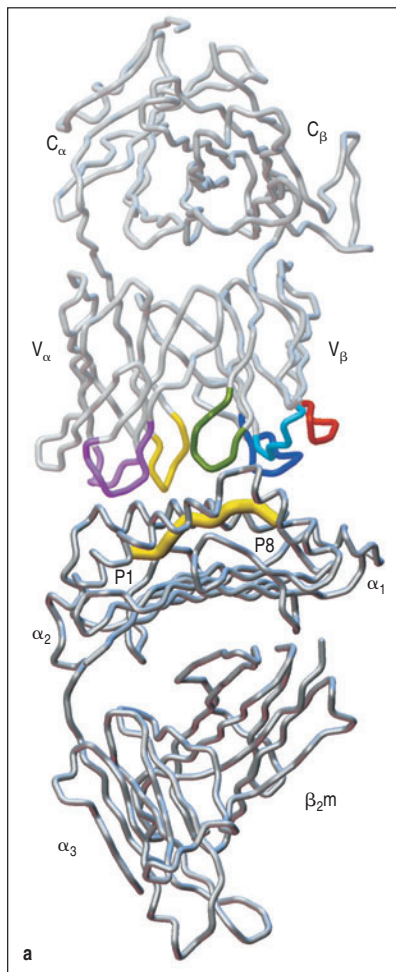


Figura 3.22 O receptor da célula T liga-se ao complexo peptídeo:MHC. Quadro a: o receptor de célula T se liga no topo do complexo peptídeo:MHC, ligando as duas hélices dos domínios α_1 e β_1 , no caso da molécula do MHC de classe I aqui mostrada. Os CDRs do receptor de célula T são mostrados em cores: as alças CDR1 e CDR2 da cadeia β em azul-claro e escuro, respectivamente; e as alças CDR1 e CDR2 da cadeia α em roxo claro e escuro, respectivamente. A alça CDR3 da cadeia α está em amarelo, e da cadeia β , em verde. A alça HV4 da cadeia β está em vermelho. A linha densa amarela P1-P8 é o peptídeo ligado. Quadro b: o diagrama do sítio de ligação do antígeno do receptor de célula

T (linha grossa em preto) é sobreposto no topo do complexo peptídeo:MHC (o peptídeo é mostrado em amarelo fraco). O receptor da célula T dispõe-se diagonalmente através do complexo peptídeo:MHC, com as alças CDR3 α e β do receptor de célula T (3α , 3β , amarelo e verde, respectivamente) em contato com o centro do peptídeo. As alças CDR1 e CDR2 da cadeia α (1α e 2α , roxo claro e roxo escuro, respectivamente) fazem contato com as hélices do MHC na porção aminoterminal do peptídeo ligado, as alças CDR1 e CDR2 da cadeia β (1β e 2β , azul claro e azul escuro, respectivamente) fazem contato com as hélices na região carboxiterminal do peptídeo ligado. (Cortesia de I.A. Wilson.)

A comparação da estrutura tridimensional de um receptor de célula T não-ligado e este mesmo receptor complexado ao peptídeo:MHC mostram que essa ligação resulta em algum grau de mudança conformacional ou “forçadamente encaixada”, particularmente na alça CDR3 V_α . Também tem sido demonstrado que diferenças sutis nos peptídeos podem ter efeitos diferentes notáveis no reconhecimento de outra forma idêntica de peptídeo:MHC ligante pela mesma célula T. A flexibilidade na alça CDR3 demonstrada por estas duas estruturas ajuda a explicar como receptor de células T pode adotar ligantes diferentes, mas relacionados.

A partir da análise dessas estruturas, é difícil prever se a principal energia de ligação é produzida por meio do contato do receptor de célula T com a ligação ao peptídeo ou do contato do receptor de célula T com a molécula do MHC. Medidas cinéticas da ligação do receptor de célula T ao MHC:peptídeo sugerem que a interação entre o receptor de célula T e a molécula do MHC deve predominar como contato de início, levando o receptor à posição correta, quando uma segunda e mais detalhada interação com o peptídeo, assim como com a molécula do MHC, define o final da interação – ligação ou dissociação. Assim como na interação anticorpo-antígeno, somente poucos aminoácidos na interfase são capazes de promover contatos essenciais que determinam a especificidade e a força de ligação. Sabe-se que uma simples alteração, como a troca de uma leucina por uma isoleucina no peptídeo, é suficiente para alterar uma resposta forte da célula T para uma resposta nula. Estudos mostraram que mutações em um único resíduo na molécula do MHC possuem o mesmo efeito. Assim, a especificidade de reconhecimento da célula T envolve tanto o peptídeo quanto a molécula do MHC que o apresenta. Essa dupla especificidade justifica a restrição ao MHC das respostas de células T, um fenômeno observado bem antes das propriedades de ligação do peptídeo à molécula do MHC serem conhecidas. Voltaremos a discutir como a restrição ao MHC foi descoberta quando retornarmos à questão sobre como o polimorfismo do MHC afeta o reconhecimento do antígeno pela célula T, no Capítulo 5. Outra consequência dessa especificidade dupla é a necessidade de o receptor de célula T interagir apropriadamente com a superfície do antígeno apresentado pela molécula do MHC. Parece existir uma especificidade inerente à molécula do MHC codificada nos genes do receptor de célula T, assim como uma seleção durante o desenvolvimento das células T de um repertório de receptores capaz de interagir apropriadamente com uma determinada molécula do MHC, presentes no indivíduo. Discutiremos as evidências para isso no Capítulo 7.

3-17 As proteínas de superfície celular CD4 e CD8 das células T são necessárias para dar uma resposta adequada ao antígeno

Assim como as células T comprometem o peptídeo:MHC ligado ao seu receptor de antígeno, elas também realizam interações adicionais com a molécula do MHC que estabiliza a interação e que são necessárias para que as células T respondam efetivamente aos antígenos. As células T dividem-se em duas classes principais com funções efetoras distintas e são diferenciadas pela expressão de proteínas de superfície celular, **CD4** e **CD8**. CD8 é carregada por células T citotóxicas, e CD4 é carregada por células T cuja função é ativar outras células (ver Seção 1-19). CD4 e CD8 eram conhecidas como marcadores para diferentes conjuntos funcionais de células T, por algum tempo antes que se tornasse claro que esta distinção se baseou em sua capacidade de reconhecer as diferentes classes das moléculas do MHC: CD8 reconhece moléculas do MHC de classe I, e CD4, moléculas do MHC de classe II. Durante o reconhecimento do antígeno, as moléculas CD4 e CD8 (dependendo do tipo de célula T) se associam, na superfície da célula T, com o receptor de células T e se ligam a sítios invariáveis na porção do MHC do complexo MHC:peptídeo, longe do sítio de ligação. Essa ligação é necessária para que a célula T realize uma resposta eficaz, e, assim, CD4 e CD8 são chamados **correceptores**.

CD4 é uma molécula de cadeia única composta por quatro domínios semelhantes à imunoglobulina (Figura 3.24). Os dois primeiros domínios (D1 e D2) da molécula

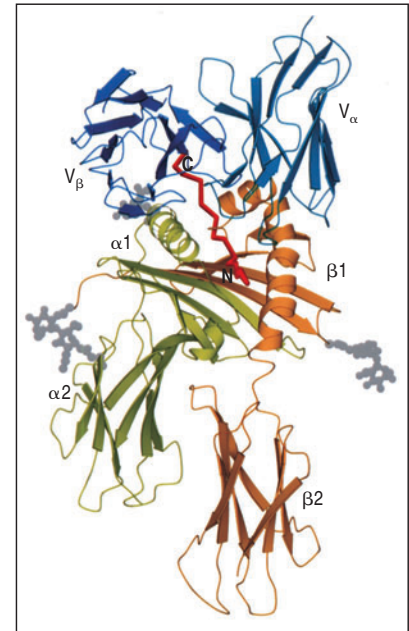
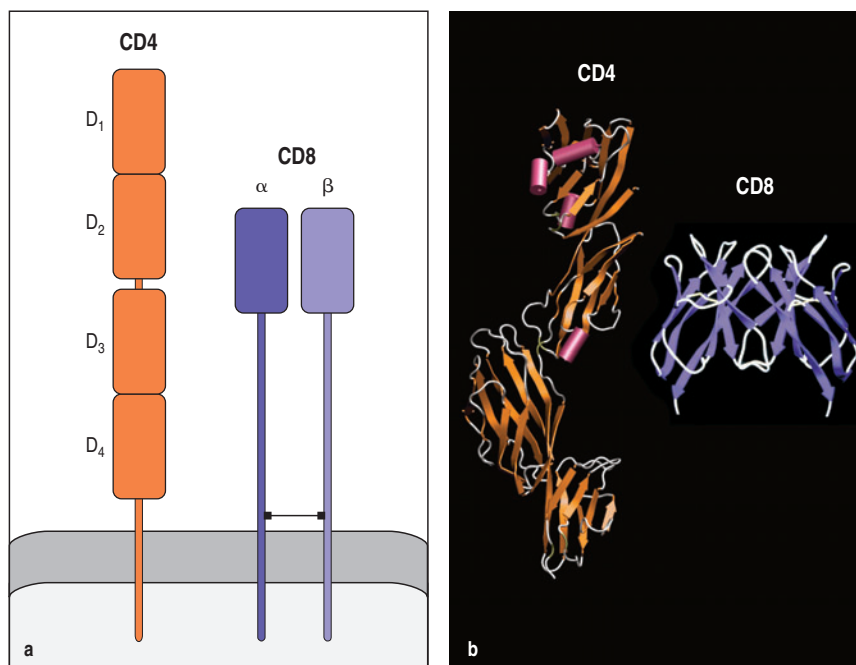


Figura 3.23 O receptor de célula T interage com as moléculas do MHC de classe I e II de modo semelhante. A estrutura do receptor de célula T ligado à molécula do MHC de classe II já foi determinada e mostra que o receptor de célula T se liga a um sítio equivalente, com uma orientação equivalente à ligação do receptor de célula T à molécula do MHC de classe I (ver Figura 3.22). Apenas os domínios V_α e V_β do receptor de célula T estão apresentados em azul. O peptídeo é mostrado em vermelho, os resíduos de carboidrato estão indicados em cinza. O receptor de célula T está localizado em um sulco raso formado entre a região de hélice α , do MHC de classe II, cadeia α (amarelo-verde) e cadeia β (laranja) em um ângulo de aproximadamente 90° ao longo do eixo da molécula do MHC de classe II e do peptídeo ligado. (Cortesia de E. L. Reinherz e J-H. Wang.)

Figura 3.24 A estrutura das moléculas correceptoras CD4 e CD8. A molécula CD4 contém quatro domínios semelhantes a imunoglobulinas, como mostram o desenho no quadro a e o diagrama de fitas da estrutura cristalina no quadro b. O domínio aminoterminal, D₁, é estruturalmente semelhante ao domínio V da imunoglobulina. O segundo domínio, D₂, embora claramente relacionado aos domínios de imunoglobulinas, é diferente de ambos os domínios V e C e tem sido referido como domínio C2. Os dois primeiros domínios do CD4 formam uma estrutura semelhante a um bastão rígido, que se une aos dois domínios carboxiterminais por uma ligação flexível. O sítio de ligação para moléculas do MHC de classe II envolve principalmente o domínio D₁. A molécula CD8 é um heterodímero de uma cadeia α e uma cadeia β covalentemente ligadas por uma ponte dissulfídica; uma forma alternativa do CD8 existe como homodímero de cadeia α . O heterodímero é representado no quadro a, e o diagrama de fitas no quadro b representa o homodímero. As cadeias CD8 α e CD8 β possuem estruturas similares, cada uma com um domínio semelhante ao domínio V da imunoglobulina e um alongamento da cadeia polipeptídica, o qual se acredita estar em uma conformação relativamente estendida, que ancora o domínio semelhante ao domínio V na membrana celular.



CD4 são fortemente compactados para formar um bastão rígido de cerca de 60Å de comprimento, o qual é ligado por uma dobradiça móvel a um bastão similar formado pelo terceiro e pelo quarto domínios (D3 e D4). Existem alguns indícios que CD4 forma homodímeros na superfície das células T que são funcionais no reconhecimento das moléculas do MHC de classe II, apesar de a base estrutural de sua formação ser ainda incerta. CD4 liga moléculas do MHC de classe II através de uma região localizada na face lateral do primeiro domínio, D1. CD4 se liga a uma fenda hidrofóbica formada na junção dos domínios α_2 e β_2 da molécula do MHC de classe II. Este local é bem afastado do sítio de união com o receptor de células T (Figura 3.25a), e assim a molécula CD4 e o receptor de células T podem ligar-se simultaneamente ao mesmo complexo peptídeo:MHC de classe II. A porção intracelular de CD4 interage fortemente com a tirosina quinase citoplasmática denominada Lck, aproximando-a dos outros componentes de sinalização intracelular do complexo do receptor de célula T. Isso resulta em um aumento do sinal produzido quando o receptor da célula T se liga ao ligante peptídeo:MHC de classe II, discutido no Capítulo 6. Quando o CD4 e o receptor de célula T se ligam simultaneamente ao mesmo complexo do MHC de classe II:peptídeo, a sensibilidade da célula T ao antígeno é cem vezes maior do que quando o CD4 não está presente.

A estrutura do CD8 é totalmente diferente. Trata-se de um dímero ligado por uma ponte dissulfídica de duas cadeias diferentes – denominadas α e β –, cada uma contendo um único domínio semelhante a imunoglobulinas, ligada à membrana por um segmento de cadeia polipeptídica estendida (ver Figura 3.24). Esse segmento é altamente glicosilado e parece ser importante na manutenção da conformação estendida desse segmento de polipeptídeos e na proteção de clivagem por proteases. A cadeia CD8 α pode formar homodímeros, embora eles não tenham sido detectados quando as cadeias CD8 β estão presentes. O homodímero CD8 α pode exercer uma função específica no reconhecimento de um subtipo não-clássico de molécula do MHC de classe I a ser descrito no Capítulo 5.

CD8 liga-se fracamente a um sítio no domínio α_3 de uma molécula do MHC de classe I (ver Figura 3.25b). Embora até o momento somente a interação do homodímero CD8 α com o MHC de classe I seja conhecida em detalhes, isto mostra que o sítio de ligação do MHC de classe I com o heterodímero CD8 α : β é formado através da interação das cadeias CD8 α e β . Além disso, o CD8 (muito provavelmente através

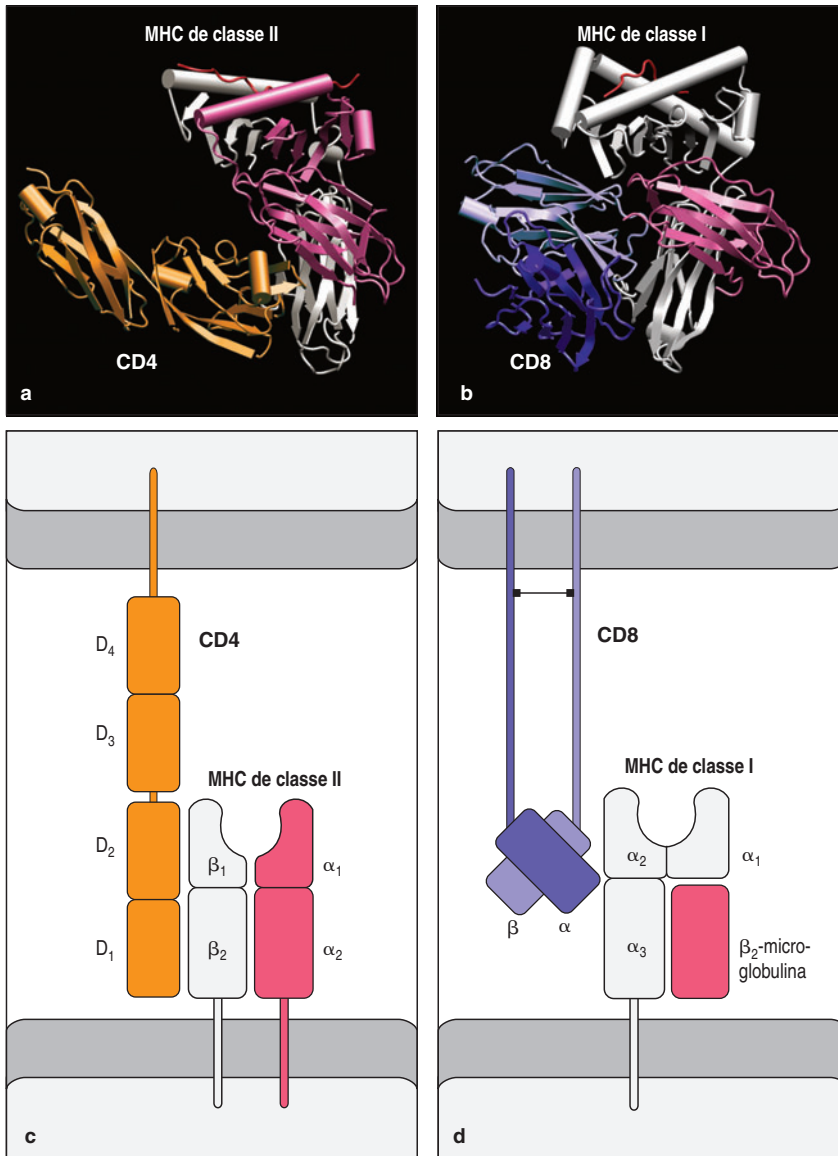


Figura 3.25 Os sítios de ligação para CD4 e CD8 nas moléculas do MHC de classes I e II se encontram nos domínios similares às imunoglobulinas. Os sítios de ligação para CD8 e CD4 nas moléculas do MHC de classes I e II localizam-se, respectivamente, nos domínios similares às imunoglobulinas próximos à membrana e distantes do sulco de ligação do peptídeo. A ligação do CD4 ao MHC de classe II é apresentada como estrutura gráfica no quadro a e esquematicamente no quadro c. A cadeia α da molécula de classe II é mostrada em rosa, a cadeia β , em branco, e o CD4 está em dourado. Apenas os domínios D₁ e D₂ da molécula CD4 são mostrados no quadro a. O sítio de ligação do CD4 localiza-se na base do domínio β_2 da molécula do MHC de classe II, na fenda hidrofóbica entre os domínios β_2 e α_2 . A ligação do CD8 à molécula do MHC de classe I é apresentada no quadro b e esquematicamente no quadro d. A cadeia pesada de classe I e a β_2 -microglobulina são mostradas em branco e rosa, respectivamente, e as duas cadeias do dímero CD8 são apresentadas em roxo-claro e escuro. A estrutura apresentada é a do homodímero CD8 α , mas o heterodímero α : β parece ligar-se da mesma forma. O sítio de ligação para CD8 na molécula do MHC de classe I encontra-se em uma posição semelhante ao do CD4 na molécula de classe II, mas também envolve a base dos domínios α_1 e α_2 ; assim, a ligação do CD8 à molécula do MHC de classe I não é completamente equivalente à ligação do MHC de classe II ao CD4.

da cadeia α) interage com resíduos na base do domínio α_2 da molécula do MHC de classe I. O poder de ligação do CD8 com a molécula do MHC de classe I é influenciado pela glicosilação da molécula de CD8; o aumento do número de resíduos do ácido siálico adicionados aos carboidratos do CD8 diminui a força de interação. O padrão de sialização do CD8 muda durante a maturação e ativação da célula T, e acredita-se que tenha um papel na modulação do reconhecimento do antígeno.

Por meio da ligação ao domínio proximal da membrana das moléculas do MHC de classes I e II, os correceptores deixam a superfície mais alta da molécula do MHC exposta e livre para interagir com o receptor de células T, como mostrado para o CD8 na Figura 3.26. Ambas as moléculas, CD4 e CD8, ligam a Lck – no caso do heterodímero CD8 α : β através da cauda citoplasmática da cadeia α aproximando-a do receptor de célula T. Este é suscetível de ter um papel na modulação do reconhecimento do antígeno. Assim como o CD4, a presença de CD8 aumenta a sensibilidade da célula T ao antígeno apresentado pelas moléculas do MHC de classe I em cerca de 100 vezes. Assim, o CD4 e o CD8 desempenham funções semelhantes e se ligam à mesma localização das moléculas do MHC de classe I e II, embora as estruturas dos dois correceptores proteicos sejam pouco relacionadas.

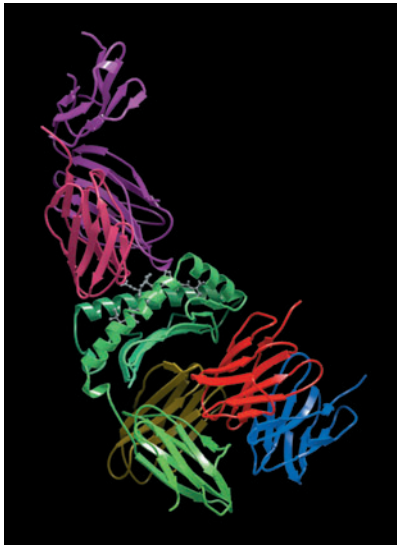


Figura 3.26 O CD8 liga-se a um sítio na molécula do MHC de classe I distante daquele onde se liga o receptor da célula T. As posições relativas do receptor de células T e das moléculas CD8 ligadas à mesma molécula do MHC de classe I podem ser vistas nesta reconstrução hipotética da interação de uma molécula do MHC de classe I (as cadeias α são mostradas em verde; a β_2 -microglobulina (amarelo fraco) pode ser

vista fracamente no fundo com um receptor de célula T e CD8. As cadeias α e β do receptor de células T são mostradas em rosa e roxo, respectivamente. A estrutura do CD8 é a mesma do homodímero CD8 α , mas está colorida para representar a suposta orientação das subunidades no heterodímero, com a subunidade CD8 α em vermelho, e a subunidade CD8 β , em azul. (Cortesia de G. Gao.)

3-18 As duas classes de moléculas do MHC são expressas diferencialmente nas células

As moléculas do MHC de classes I e II têm uma distribuição distinta entre as células que refletem as diferentes funções efectoras das células T que as reconhecem (Figura 3.27). As moléculas do MHC de classe I apresentam peptídeos de patógenos, mais comumente vírus, às células T citotóxicas CD8, as quais são especializadas em matar qualquer célula que possam reconhecer especificamente. Porque os vírus podem infectar qualquer célula nucleada, a maioria dessas células expressa moléculas do MHC de classe I, embora o nível de expressão constitutivo varie entre os tipos celulares. Por exemplo, as células do sistema imune expressam abundantes quantidades do MHC de classe I em sua superfície, ao passo que as células hepáticas (hepatócitos) expressam níveis relativamente baixos (ver Figura 3.27). Células não-nucleadas, como os glóbulos vermelhos dos mamíferos, expressam pouca ou nenhuma molécula do MHC de classe I, e, assim, o interior das hemácias é um local onde uma infecção pode seguir sem ser detectada pelas

Figura 3.27 A expressão das moléculas do MHC difere entre os tecidos. As moléculas do MHC de classe I são expressas em todas as células nucleadas, embora sejam mais fortemente expressas em células hematopoiéticas. As moléculas de MHC de classe II são expressas apenas por um subgrupo de células hematopoiéticas e por células do estroma tímico, embora possam também ser expressas por outros tipos celulares quando ativadas pela citocina inflamatória IFN- γ .

*Em humanos, as células T ativadas expressam moléculas do MHC de classe II, ao passo que em camundongos todas as células T são MHC de classe II negativas.
† No cérebro, a maioria dos tipos celulares são MHC de classe II negativos, mas a micróglia, relacionada aos macrófagos, é MHC de classe II positiva.

Tecido	MHC de classe I	MHC de classe II
Tecidos linfoides		
Células T	+++	+*
Células B	+++	+++
Macrófagos	+++	++
Células dendríticas	+++	+++
Células epiteliais do timo	+	+++
Outras células nucleadas		
Neutrófilos	+++	—
Hepatócitos	+	—
Células renais	+	—
Células nervosas (cérebro)	+	—†
Células não-nucleadas		
Hemácias	—	—

células T citotóxicas. Como as hemácias não podem suportar a replicação viral, o fato não tem grandes consequências para as viroses, mas a ausência de MHC de classe I pode permitir que espécies parasitas do gênero *Plasmodium*, causador da malária, sobrevivam nesse local privilegiado.

Em contraste, a principal função das células T CD4 que reconhecem as moléculas do MHC de classe II é ativar outras células do sistema imune. Assim, as moléculas do MHC de classe II são normalmente encontradas nos linfócitos B, nas células dendríticas e nos macrófagos-células que participam da resposta imune, mas não em outros tipos de células (ver Figura 3.27). Quando as células T CD4 reconhecem peptídeos ligados a moléculas do MHC de classe II nas células B, essas são estimuladas à produção de anticorpos. Similarmente, as células T CD4, reconhecendo peptídeos ligados a moléculas do MHC de classe II nos macrófagos, ativam essas células para a destruição dos patógenos em suas vesículas. Veremos no Capítulo 8 que as moléculas do MHC de classe II são também expressas pelas células apresentadoras de antígenos especializadas, as células dendríticas, nos tecidos linfoides, onde células T virgens encontram um antígeno e são ativadas pela primeira vez. A expressão tanto das moléculas do MHC de classe I quanto de classe II é regulada por citocinas, particularmente o interferon, que são liberadas durante uma resposta imune. O interferon- γ (IFN- γ), por exemplo, aumenta a expressão de moléculas do MHC de classes I e II e pode induzir a expressão de moléculas do MHC de classe II em determinados tipos celulares que normalmente não as expressam. Os interferons também aumentam a função de apresentação de antígeno das moléculas do MHC de classe I pela indução da expressão de componentes-chave da maquinaria intracelular que permite que os peptídeos sejam ligados à molécula do MHC.

3-19 Um subgrupo distinto de células T possui um receptor alternativo formado por cadeias γ e δ

Durante a pesquisa dos genes codificadores da cadeia TCR α , foi descoberto um outro gene para um tipo inesperado de receptor de célula T. Esse gene foi denominado TCR γ e sua descoberta levou à pesquisa de outros genes relacionados ao receptor de célula T. Outra cadeia de receptor foi identificada utilizando anticorpos contra a sequência prevista para a cadeia γ , sendo denominada cadeia δ . Recentemente, foi descoberta uma população minoritária de células T com um receptor distinto, formado pelo heterodímero $\gamma\delta$, em vez do heterodímero $\alpha\beta$. O desenvolvimento dessas células está descrito nas Seções 7-11 e 7-12.

A estrutura cristalográfica mostra que, como esperado, o receptor da célula T $\gamma\delta$ possui forma semelhante ao receptor da célula T $\alpha\beta$ (Figura 3.28). O receptor da célula T $\gamma\delta$ pode ser especializado em ligar-se a determinados tipos de ligante, incluindo proteínas de choque de calor e ligantes não-peptídicos, tais como ligantes fosforilados ou antígenos lipídicos micobacterianos. Os receptores de células T $\gamma\delta$ provavelmente não são restritos às clássicas moléculas do MHC de classes I e II. Eles podem ligar-se a antígenos livres, como fazem as imunoglobulinas, e/ou podem ligar-se a peptídeos e outros antígenos apresentados por formas não-clássicas de moléculas semelhantes ao MHC. Estas são proteínas que se assemelham às moléculas do MHC de classe I, porém são relativamente não-polimórficas e encontram-se descritas no Capítulo 5. Ainda sabemos pouco sobre como o receptor de célula T $\gamma\delta$ se liga ao antígeno, bem como suas funções celulares e seu papel na resposta imune. A estrutura e o rearranjo dos genes para receptores de células T $\gamma\delta$ é apresentado nas Seções 4-11 e 7-12.

Resumo

O receptor para antígenos na maioria das células T – o receptor de célula T $\alpha\beta$ – é composto por duas cadeias proteicas, TCR α e TCR β , e se assemelha em muitos aspectos ao fragmento Fab da imunoglobulina. O receptor de célula T está sem-

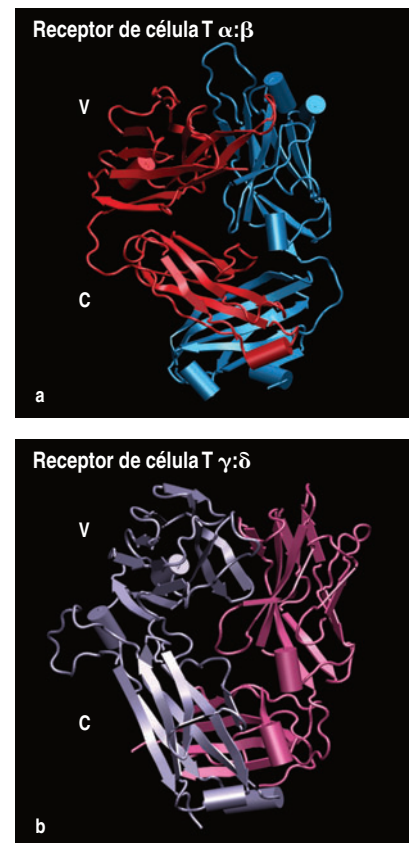


Figura 3.28 Estrutura dos receptores de célula T $\alpha\beta$ e $\gamma\delta$. A estrutura dos receptores de célula T $\alpha\beta$ e $\gamma\delta$ foi determinada por cristalografia por raios X. O receptor de célula T $\alpha\beta$ é mostrado no quadro a, com a cadeia α em vermelho, e a cadeia β , em azul. O quadro b apresenta o receptor de célula T $\gamma\delta$, com a cadeia γ , em roxo, e a cadeia δ , em rosa. Ambos os receptores possuem estrutura muito similar, lembrando, de certa forma, o fragmento Fab da molécula de imunoglobulina. O domínio C $_s$ é mais parecido com o domínio da imunoglobulina do que o correspondente domínio C $_{\alpha}$ T dos receptores de células T $\alpha\beta$.

pre ligado à membrana. O receptor da célula T $\alpha:\beta$, diferentemente do receptor de imunoglobulina das células B, não reconhece antígenos em sua forma nativa, mas reconhece um ligante composto pelo peptídeo antigênico ligado a uma molécula do MHC. As moléculas do MHC são glicoproteínas altamente polimórficas codificadas por genes localizados no complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Cada molécula do MHC se liga a uma grande variedade de peptídeos diferentes, mas cada variante reconhece preferencialmente um grupo de peptídeos preferenciais com sequência e características físicas próprias. O antígeno peptídico é geralmente intracelular e se liga de forma estável na fenda de ligação peptídica na superfície da molécula do MHC. Existem duas classes de moléculas do MHC, e estas se ligam, através de seus domínios não-polimórficos, às moléculas CD4 e CD8, que distinguem duas diferentes classes funcionais de células T $\alpha:\beta$. O CD8 se liga à molécula do MHC de classe I e pode ligar-se simultaneamente ao mesmo complexo MHC classe I:peptídeo que foi reconhecido pelo receptor de célula T, agindo, dessa forma, como um correceptor, aumentando a resposta da célula T; o CD4 se liga a moléculas do MHC de classe II e atua como um correceptor para as células T que reconhecem MHC de classe II:peptídeo. Um receptor de célula T interage diretamente tanto com o peptídeo antigênico quanto com características polimórficas da molécula do MHC que o apresenta. Essa dupla especificidade justifica a restrição da resposta mediada pela célula T (ao MHC). Um segundo tipo de receptor de célula T – composto pelas cadeias γ e δ – é similar estruturalmente ao receptor da célula T $\alpha:\beta$, mas parece ligar-se a diferentes ligantes, incluindo ligantes não-peptídicos. Acredita-se que não seja restrito ao MHC. É encontrado em uma minoria da população de células T, as células T $\gamma:\delta$.

Resumo do Capítulo 3

As células B e T utilizam moléculas diferentes, embora estruturalmente semelhantes, que reconhecem antígenos. As moléculas reconhecedoras de antígenos nas células B são as imunoglobulinas, que são produzidas como um receptor de antígeno ligado à membrana, o receptor de célula B, e como anticorpos secretados que se ligam a antígenos e desencadeiam as funções efetoras humorais. A molécula que reconhece o antígeno nas células T, por outro lado, apresenta apenas a forma de receptor de superfície celular. As imunoglobulinas e os receptores de célula T são moléculas altamente variáveis. Essa variabilidade está concentrada na região da molécula que se liga ao antígeno, região variável (V). As imunoglobulinas se ligam a uma ampla variedade de antígenos quimicamente diferentes, e o principal receptor de célula T $\alpha:\beta$ reconhece predominantemente fragmentos peptídicos de proteínas estranhas ligadas a moléculas do MHC que são ubíquas na superfície da célula.

A ligação ao antígeno pelas imunoglobulinas tem sido estudada principalmente pelos anticorpos. A ligação do anticorpo ao seu antígeno correspondente é altamente específica. Essa especificidade é determinada pela forma e pelas propriedades físico-químicas do sítio de ligação ao antígeno. A região do anticorpo que desempenha as funções efetoras, quando a região variável se ligou ao antígeno, está localizada na outra extremidade final do anticorpo, e é conhecida como região constante. Existem cinco principais classes funcionais de anticorpos, cada uma codificada por um tipo diferente de região constante. Como será visto no Capítulo 9, essas regiões interagem com diferentes componentes do sistema imune para induzir a resposta inflamatória e a eliminação do antígeno.

Os receptores de célula T diferem em vários aspectos das imunoglobulinas das células B. Uma é a ausência de uma forma secretada do receptor. Essa característica reflete as diferenças funcionais entre as células T e B. As células B

lidam com patógenos e seus produtos proteicos circulantes dentro do organismo; a secreção de uma molécula de reconhecimento de antígeno solúvel pelas células B ativadas pelo antígeno capacita essas células à produção efetiva de antígenos para os espaços extracelulares do organismo. As células T, por sua vez, são especializadas nas interações célula-célula. Elas são capazes de eliminar células infectadas por patógenos intracelulares e células que carregam peptídeos antigênicos em sua superfície, ou ainda células do sistema imune que capturaram antígenos estranhos e o apresentam em sua superfície celular. Dessa forma, não necessitam de uma forma solúvel e secretada do receptor secretado.

A segunda característica que distingue o receptor de células T é que ele reconhece um ligante composto formado pelo peptídeo estranho ligado à molécula do MHC própria. Isso significa que as células T interagem somente com células do corpo que apresentam o antígeno e não com o patógeno ou proteína intacta. Cada receptor de célula T é específico para uma determinada combinação de peptídeo e molécula do MHC própria.

As moléculas do MHC são codificadas por uma família de genes altamente polimórfica; embora cada indivíduo expresse muitos desses genes. Isso representa apenas uma pequena seleção de todas as variáveis possíveis. Durante o desenvolvimento da célula T, o repertório do receptor da célula é selecionado de tal forma que cada célula T de um indivíduo reconhece apenas antígenos combinados com uma molécula do próprio MHC. A expressão de múltiplas variantes de moléculas do MHC, cada um com um repertório diferente de ligação peptídica, auxilia a garantir que as células T de um indivíduo sejam capazes de reconhecer pelo menos alguns peptídeos gerados por cada patógeno.

Teste seu conhecimento

- 3.1 A superfamília das imunoglobulinas é uma das famílias mais abundantes de proteínas estruturais com domínio. (a) Quais são as características de um domínio de imunoglobulina e como diferem os vários subtipos dos domínios? (b) Quais regiões do domínio V da imunoglobulina contribuem para as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) e como os domínios V e C diferem em cada região?
- 3.2 Como os anticorpos, os quais possuem a mesma forma básica, reconhecem antígenos de uma grande variedade de formas diferentes?
- 3.3 As células T são responsáveis pelas funções efectoras apropriadas para a localização celular do patógeno, ao passo que as células B não são tão restritas. (a) Como isso justifica as diferenças nas propriedades de reconhecimento do receptor de antígeno das células T e B? (b) Descreva as semelhanças e as diferenças entre os receptores de antígenos das células T e B. (c) Determinadas essas diferenças, qual é a diferença essencial na função de células B e células T?
- 3.4 Existem dois tipos de moléculas do MHC: a classe I e a classe II. (a) Qual o papel das moléculas do MHC na ativação das células T antígeno-específicas? (b) Explique como a ligação peptídica das moléculas do MHC de classe I e II pode ser tão semelhante, ainda que uma esteja codificada por um único gene, e a outra, codificada por dois genes diferentes. (c) Se a ligação peptídica das moléculas do MHC classe I e classe II são tão semelhantes, como as células T podem distinguir antígenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I dos apresentados pelas moléculas de classe II?

Referências gerais

- Ager, A., Callard, R., Ezine, S., Gerard, C., and Lopez-Botet, M.: **Immune receptor Supplement.** *Immunol. Today* 1996, 17.
- Davies, D.R., and Chacko, S.: **Antibody structure.** *Acc. Chem. Res.* 1993, 26:421–427.
- Frazer, K., and Capra, J.D.: **Immunoglobulins: structure and function**, in Paul W.E. (ed): *Fundamental Immunology*, 4th ed. New York, Raven Press, 1998.
- Garcia, K.C., Teyton, L., and Wilson, I.A.: **Structural basis of T cell recognition.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, 17:369–397.
- Germain, R.N.: **MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation.** *Cell* 1994, 76:287–299.
- Honjo, T., and Alt, F.W. (eds): *Immunoglobulin Genes*, 2nd ed. London, Academic Press, 1996.
- Moller, G. (ed): **Origin of major histocompatibility complex diversity.** *Immunol. Rev.* 1995, 143:5–292.
- Poljak, R.J.: **Structure of antibodies and their complexes with antigens.** *Mol. Immunol.* 1991, 28:1341–1345.

Referências por seção

3-1 Os anticorpos IgG consistem em quatro cadeias polipeptídicas

- Edelman, G.M.: **Antibody structure and molecular immunology.** *Scand. J. Immunol.* 1991, 34:4–22.
- Faber, C., Shan, L., Fan, Z., Guddat, L.W., Furebring, C., Ohlin, M., Borrebaeck, C.A.K., and Edmundson, A.B.: **Three-dimensional structure of a human Fab with high affinity for tetanus toxoid.** *Immunotechnology* 1998, 3:253–270.
- Harris, L.J., Larson, S.B., Hasel, K.W., Day, J., Greenwood, A., and McPherson, A.: **The three-dimensional structure of an intact monoclonal antibody for canine lymphoma.** *Nature* 1992, 360:369–372.

3-2 Imunoglobulinas de cadeias pesadas e leves são compostas por regiões constantes e variáveis

- Han, W.H., Mou, J.X., Sheng, J., Yang, J., and Shao, Z.F.: **Cryo-atomic force microscopy—new approach for biological imaging at high resolution.** *Biochemistry* 1995, 34:8215–8220.

3-3 A molécula do anticorpo pode ser facilmente clivada em fragmentos funcionalmente distintos

- Porter, R.R.: **Structural studies of immunoglobulins.** *Scand. J. Immunol.* 1991, 34:382–389.
- Yamaguchi, Y., Kim, H., Kato, K., Masuda, K., Shimada, I., and Arata, Y.: **Proteolytic fragmentation with high specificity of mouse IgG—mapping of proteolytic cleavage sites in the hinge region.** *J. Immunol. Meth.* 1995, 181:259–267.

3-4 A molécula de imunoglobulina é flexível, especialmente na região da dobradiça

- Gerstein, M., Lesk, A.M., and Chothia, C.: **Structural mechanisms for domain movements in proteins.** *Biochemistry* 1994, 33:6739–6749.
- Jimenez, R., Salazar, G., Baldrige, K.K., and Romesberg, F.E.: **Flexibility and molecular recognition in the immune system.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, 100:92–97.
- Saphire, E.O., Stanfield, R.L., Crispin, M.D., Parren, P.W., Rudd, P.M., Dwek, R.A., Burton, D.R., and Wilson, I.A.: **Contrasting IgG structures reveal extreme asymmetry and flexibility.** *J. Mol. Biol.* 2002, 319:9–18.

3-5 Os domínios de uma molécula de imunoglobulina têm estrutura similar

- Barclay, A.N., Brown, M.H., Law, S.K., McKnight, A.J., Tomlinson, M.G., and van der Merwe, P.A. (eds): *The Leukocyte Antigen Factsbook*, 2nd ed. London, Academic Press, 1997.
- Brummendorf, T., and Lemmon, V.: **Immunoglobulin superfamily receptors: cis-interactions, intracellular adapters and alternative splicing regulate adhesion.** *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001, 13:611–618.
- Marchalonis, J.J., Jensen, I., and Schluter, S.F.: **Structural, antigenic and evolutionary analyses of immunoglobulins and T cell receptors.** *J. Mol. Recog.* 2002, 15:260–271.
- Ramsland, P.A., and Farrugia, W.: **Crystal structures of human antibodies: a detailed and unfinished tapestry of immunoglobulin gene products.** *J. Mol. Recog.* 2002, 15:248–259.

3-6 Regiões localizadas de sequência hipervariável formam o sítio de ligação do antígeno

- Chitarra, V., Alzari, P.M., Bentley, G.A., Bhat, T.N., Eisele, J.L., Houdusse, A., Les-car, J., Souchon, H., and Poljak, R.J.: **Three-dimensional structure of a heteroclitic antigen-antibody cross-reaction complex.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993, 90:7711–7715.
- Decanniere, K., Muyldermans, S., and Wyns, L.: **Canonical antigen-binding loop structures in immunoglobulins: more structures, more canonical classes?** *J. Mol. Biol.* 2000, 300:83–91.
- Gilliland, L.K., Norris, N.A., Marquardt, H., Tsu, T.T., Hayden, M.S., Neubauer, M.G., Yelton, D.E., Mittler, R.S., and Ledbetter, J.A.: **Rapid and reliable cloning of antibody variable regions and generation of recombinant single-chain antibody fragments.** *Tissue Antigens* 1996, 47:1–20.
- Johnson, G., and Wu, T.T.: **Kabat Database and its applications: 30 years after the first variability plot.** *Nucleic Acids Res.* 2000, 28:214–218.
- Wu, T.T., and Kabat, E.A.: **An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity.** *J. Exp. Med.* 1970, 132:211–250.
- Xu, J., Deng, Q., Chen, J., Houk, K.N., Bartek, J., Hilvert, D., and Wilson, I.A.: **Evolution of shape complementarity and catalytic efficiency from a primordial antibody template.** *Science* 1999, 286:2345–2348.

3-7 Os anticorpos ligam-se ao antígeno por meio do contato dos aminoácidos nas CDRs, mas os detalhes dessa ligação dependem do tamanho e da forma do antígeno

&

3-8 Os anticorpos ligam-se a formas conformacionais na superfície do antígeno

- Ban, N., Day, J., Wang, X., Ferrone, S., and McPherson, A.: **Crystal structure of an anti-anti-idiotypic shows it to be self-complementary.** *J. Mol. Biol.* 1996, 255:617–627.
- Davies, D.R., and Cohen, G.H.: **Interactions of protein antigens with antibodies.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, 93:7–12.
- Decanniere, K., Desmyter, A., Lauwereys, M., Ghahroudi, M.A., Muyldermans, S., and Wyns, L.: **A single-domain antibody fragment in complex with RNase A: non-canonical loop structures and nanomolar affinity using two CDR loops.** *Structure Fold. Des.* 1999, 7:361–370.
- Padlan, E.A.: **Anatomy of the antibody molecule.** *Mol. Immunol.* 1994, 31:169–217.
- Saphire, E.O., Parren, P.W., Pantophlet, R., Zwick, M.B., Morris, G.M., Rudd, P.M., Dwek, R.A., Stanfield, R.L., Burton, D.R., and Wilson, I.A.: **Crystal structure of a neutralizing human IGG against HIV-1: a template for vaccine design.** *Science* 2001, 293:1155–1159.
- Stanfield, R.L., and Wilson, I.A.: **Protein-peptide interactions.** *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1995, 5:103–113.

- Tanner, J.J., Komissarov, A.A., and Deutscher, S.L.: **Crystal structure of an antigen-binding fragment bound to single-stranded DNA.** *J. Mol. Biol.* 2001, **314**:807–822.
- Wilson, I.A., and Stanfield, R.L.: **Antibody–antigen interactions: new structures and new conformational changes.** *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1994, **4**:857–867.
- 3-9 As interações antígeno-anticorpo envolvem uma variedade de forças**
- Braden, B.C., and Poljak, R.J.: **Structural features of the reactions between antibodies and protein antigens.** *FASEB J.* 1995, **9**:9–16.
- Braden, B.C., Goldman, E.R., Mariuzza, R.A., and Poljak, R.J.: **Anatomy of an antibody molecule: structure, kinetics, thermodynamics and mutational studies of the antilysozyme antibody D1.3.** *Immunol. Rev.* 1998, **163**:45–57.
- Ros, R., Schwesinger, F., Anselmetti, D., Kubon, M., Schäfer, R., Plückthun, A., and Tiefenauer, L.: **Antigen binding forces of individually addressed single-chain Fv antibody molecules.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, **95**:7402–7405.
- 3-10 O receptor de células T é muito semelhante ao fragmento Fab de imunoglobulina**
- Al-Lazikani, B., Lesk, A.M., and Chothia, C.: **Canonical structures for the hyper-variable regions of T cell $\alpha\beta$ receptors.** *J. Mol. Biol.* 2000, **295**:979–995.
- Kjer-Nielsen, L., Clements, C.S., Brooks, A.G., Purcell, A.W., McCluskey, J., and Rossjohn, J.: **The 1.5 Å crystal structure of a highly selected antiviral T cell receptor provides evidence for a structural basis of immunodominance.** *Structure (Camb.)* 2002, **10**:1521–1532.
- Machius, M., Cianga, P., Deisenhofer, J., and Ward, E.S.: **Crystal structure of a T cell receptor V α 11 (AV11S5) domain: new canonical forms for the first and second complementarity determining regions.** *J. Mol. Biol.* 2001, **310**:689–698.
- 3-11 O receptor de células T reconhece o antígeno na forma de um complexo de um peptídeo estranho ligado a uma molécula do MHC**
- Baker, B.M., Gagnon, S.J., Biddison, W.E., and Wiley, D.C.: **Conversion of a T cell antagonist into an agonist by repairing a defect in the TCR/peptide/MHC interface: implications for TCR signaling.** *Immunity* 2000, **13**:475–484.
- Davis, M.M., Boniface, J.J., Reich, Z., Lyons, D., Hampl, J., Arden, B., and Chien, Y.: **Ligand recognition by $\alpha\beta$ T cell receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:523–544.
- Hennecke, J., and Wiley, D.C.: **Structure of a complex of the human $\alpha\beta$ T cell receptor (TCR) HA1.7, influenza hemagglutinin peptide, and major histocompatibility complex class II molecule, HLA-DR4 (DRA*0101 and DRB1*0401): insight into TCR cross-restriction and alloreactivity.** *J. Exp. Med.* 2002, **195**:571–581.
- Hennecke, J., Carfi, A., and Wiley, D.C.: **Structure of a covalently stabilized complex of a human $\alpha\beta$ T-cell receptor, influenza HA peptide and MHC class II molecule, HLA-DR1.** *EMBO J.* 2000, **19**:5611–5624.
- Luz, J.G., Huang, M., Garcia, K.C., Rudolph, M.G., Apostolopoulos, V., Teyton, L., and Wilson, I.A.: **Structural comparison of allogeneic and syngeneic T cell receptor–peptide–major histocompatibility complex complexes: a buried alloreactive mutation subtly alters peptide presentation substantially increasing V_{β} interactions.** *J. Exp. Med.* 2002, **195**:1175–1186.
- 3-12 As duas classes de moléculas do MHC possuem distintas estruturas em suas subunidades, mas uma estrutura tridimensional semelhante**
- &**
- 3-13 Os peptídeos são ligados estavelmente às moléculas do MHC e também servem para estabilizar a molécula do MHC na superfície celular**
- Bouvier, M.: **Accessory proteins and the assembly of human class I MHC molecules: a molecular and structural perspective.** *Mol. Immunol.* 2003, **39**:697–706.
- Dessen, A., Lawrence, C.M., Cupo, S., Zaller, D.M., and Wiley, D.C.: **X-ray crystal structure of HLA-DR4 (DRA*0101, DRB1*0401) complexed with a peptide from human collagen II.** *Immunity* 1997, **7**:473–481.
- Fremont, D.H., Hendrickson, W.A., Marrack, P., and Kappler, J.: **Structures of an MHC class II molecule with covalently bound single peptides.** *Science* 1996, **272**:1001–1004.
- Fremont, D.H., Matsumura, M., Stura, E.A., Peterson, P.A. and Wilson, I.A.: **Crystal structures of two viral peptides in complex with murine MHC class I H-2K b .** *Science* 1992, **257**:919–927.
- Fremont, D.H., Monnaie, D., Nelson, C.A., Hendrickson, W.A., and Unanue, E.R.: **Crystal structure of I-Ak in complex with a dominant epitope of lysozyme.** *Immunity* 1998, **8**:305–317.
- Macdonald, W.A., Purcell, A.W., Mifsud, N.A., Ely, L.K., Williams, D.S., Chang, L., Gorman, J.J., Clements, C.S., Kjer-Nielsen, L., Koelle, D.M., Burrows, S.R., Tait, B.D., Holdsworth, R., Brooks, A.G., Lovrecz, G.O., Lu, L., Rossjohn, J., and McCluskey, J.: **A naturally selected dimorphism within the HLA-B44 supertype alters class I structure, peptide repertoire, and T cell recognition.** *J. Exp. Med.* 2003, **198**:679–691.
- Zhu, Y., Rudensky, A.Y., Corper, A.L., Teyton, L., and Wilson, I.A.: **Crystal structure of MHC class II I-Ab in complex with a human CLIP peptide: prediction of an I-Ab peptide-binding motif.** *J. Mol. Biol.* 2003, **326**:1157–1174.
- 3-14 Moléculas do MHC de classe I ligam pequenos peptídeos de 8-10 aminoácidos em ambas as extremidades**
- Bouvier, M., and Wiley, D.C.: **Importance of peptide amino and carboxyl termini to the stability of MHC class I molecules.** *Science* 1994, **265**:398–402.
- Govindarajan, K.R., Kanguane, P., Tan, T.W., and Ranganathan, S.: **MPID: MHC-Peptide Interaction Database for sequence–structure–function information on peptides binding to MHC molecules.** *Bioinformatics* 2003, **19**:309–310.
- Saveanu, L., Fruci, D., and van Ender, P.: **Beyond the proteasome: trimming, degradation and generation of MHC class I ligands by auxiliary proteases.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:203–215.
- Weiss, G.A., Collins, E.J., Garboczi, D.N., Wiley, D.C., and Schreiber, S.L.: **A tricyclic ring system replaces the variable regions of peptides presented by three alleles of human MHC class I molecules.** *Chem. Biol.* 1995, **2**:401–407.
- 3-15 O tamanho do peptídeo ligado à molécula do MHC de classe II não é restritivo**
- Conant, S.B., and Swanborg, R.H.: **MHC class II peptide flanking residues of exogenous antigens influence recognition by autoreactive T cells.** *Autoimmun. Rev.* 2003, **2**:8–12.
- Guan, P., Doytchinova, I.A., Zygouri, C., and Flower, D.R.: **MHCPred: a server for quantitative prediction of peptide-MHC binding.** *Nucleic Acids Res.* 2003, **31**:3621–3624.
- Lippolis, J.D., White, F.M., Marto, J.A., Luckey, C.J., Bullock, T.N., Shabanowitz, J., Hunt, D.F., and Engelhard, V.H.: **Analysis of MHC class II antigen processing by quantitation of peptides that constitute nested sets.** *J. Immunol.* 2002, **169**:5089–5097.
- Park, J.H., Lee, Y.J., Kim, K.L., and Cho, E.W.: **Selective isolation and identification of HLA-DR-associated naturally processed and presented epitope peptides.** *Immunol. Invest.* 2003, **32**:155–169.
- Rammensee, H.G.: **Chemistry of peptides associated with MHC class I and class II molecules.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:85–96.
- Rudensky, A.Y., Preston-Hurlburt, P., Hong, S.C., Barlow, A., and Janeway, C.A., Jr.: **Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules.** *Nature* 1991, **353**:622.
- Sercarz, E.E., and Maverakis, E.: **MHC-guided processing: binding of large antigen fragments.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:621–629.
- Sinnathamby, G., and Eisenlohr, L.C.: **Presentation by recycling MHC class II molecules of an influenza hemagglutinin-derived epitope that is revealed in the early endosome by acidification.** *J. Immunol.* 2003, **170**:3504–3513.

3-16 As estruturas cristalográficas de vários complexos receptores de célula T: peptídeo:MHC mostram a mesma orientação do receptor de célula T no complexo peptídeo:MHC

- Buslepp, J., Wang, H., Biddison, W.E., Appella, E., and Collins, E.J.: **A correlation between TCR V α docking on MHC and CD8 dependence: implications for T cell selection.** *Immunity* 2003, **19**:595–606.
- Ding, Y.H., Smith, K.J., Garboczi, D.N., Utz, U., Biddison, W.E., and Wiley, D.C.: **Two human T cell receptors bind in a similar diagonal mode to the HLA-A2/Tax peptide complex using different TCR amino acids.** *Immunity* 1998, **8**:403–411.
- Kjer-Nielsen, L., Clements, C.S., Purcell, A.W., Brooks, A.G., Whisstock, J.C., Burrows, S.R., McCluskey, J., and Rossjohn, J.: **A structural basis for the selection of dominant $\alpha\beta$ T cell receptors in antiviral immunity.** *Immunity* 2003, **18**:53–64.
- Garcia, K.C., Degano, M., Pease, L.R., Huang, M., Peterson, P.A., Leyton, L., and Wilson, I.A.: **Structural basis of plasticity in T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen.** *Science* 1998, **279**:1166–1172.
- Sant'Angelo, D.B., Waterbury, G., Preston-Hurlburt, P., Yoon, S.T., Medzhitov, R., Hong, S.C., and Janeway, C.A., Jr.: **The specificity and orientation of a TCR to its peptide-MHC class II ligands.** *Immunity* 1996, **4**:367–376.
- Reiser, J.B., Darnault, C., Gregoire, C., Mosser, T., Mazza, G., Kearney, A., van der Merwe, P.A., Fontecilla-Camps, J.C., Housset, D., and Malissen, B.: **CDR3 loop flexibility contributes to the degeneracy of TCR recognition.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:241–247.
- Teng, M.K., Smolyar, A., Tse, A.G.D., Liu, J.H., Liu, J., Hussey, R.E., Nathenson, S.G., Chang, H.C., Reinherz, E.L., and Wang, J.H.: **Identification of a common docking topology with substantial variation among different TCR-MHC-peptide complexes.** *Curr. Biol.* 1998, **8**:409–412.

3-17 As proteínas de superfície celular CD4 e CD8 das células T são necessárias para dar uma resposta adequada ao antígeno

- Gao, G.F., Tormo, J., Gerth, U.C., Wyer, J.R., McMichael, A.J., Stuart, D.I., Bell, J.I., Jones, E.Y., and Jakobsen, B.Y.: **Crystal structure of the complex between human CD8 $\alpha\alpha$ and HLA-A2.** *Nature* 1997, **387**:630–634.
- Gaspar, R., Jr., Bagossi, P., Bene, L., Matko, J., Szollosi, J., Tozser, J., Fesus, L., Waldmann, T.A., and Damjanovich, S.: **Clustering of class I HLA oligomers with CD8 and TCR: three-dimensional models based on fluorescence**

resonance energy transfer and crystallographic data. *J. Immunol.* 2001, **166**:5078–5086.

- Kim, P.W., Sun, Z.Y., Blacklow, S.C., Wagner, G., and Eck, M.J.: **A zinc clasp structure tethers Lck to T cell coreceptors CD4 and CD8.** *Science* 2003, **301**:1725–1728.
- Moldovan, M.C., Yachou, A., Levesque, K., Wu, H., Hendrickson, W.A., Cohen, E.A., and Sekaly, R.P.: **CD4 dimers constitute the functional component required for T-cell activation.** *J. Immunol.* 2002, **169**:6261–6268.
- Wang, J.H., and Reinherz, E.L.: **Structural basis of T cell recognition of peptides bound to MHC molecules.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1039–1049.
- Wu, H., Kwong, P.D., and Hendrickson, W.A.: **Dimeric association and segmental variability in the structure of human CD4.** *Nature* 1997, **387**:527–530.
- Zamoyska, R.: **CD4 and CD8: modulators of T cell receptor recognition of antigen and of immune responses?** *Curr. Opin. Immunol.* 1998, **10**:82–86.

3-18 As duas classes de moléculas do MHC são expressas diferencialmente nas células

- Steimle, V., Siegrist, C.A., Mottet, A., Lisowska-Grospierre, B., and Mach, B.: **Regulation of MHC class II expression by interferon- γ mediated by the transactivator gene CIITA.** *Science* 1994, **265**:106–109.

3-19 Um subgrupo distinto de células T possui um receptor alternativo formado por cadeias γ e δ

- Allison, T.J., and Garboczi, D.N.: **Structure of $\gamma\delta$ T cell receptors and their recognition of non-peptide antigens.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1051–1061.
- Allison, T.J., Winter, C.C., Fournie, J.J., Bonneville, M., and Garboczi, D.N.: **Structure of a human $\gamma\delta$ T-cell antigen receptor.** *Nature* 2001, **411**:820–824.
- Carding, S.R., and Egan, P.J.: **$\gamma\delta$ T cells: functional plasticity and heterogeneity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:336–345.
- Das, H., Wang, L., Kamath, A., and Bukowski, J.F.: **V γ 2V δ 2 T-cell receptor-mediated recognition of aminobisphosphonates.** *Blood* 2001, **98**:1616–1618.
- Wilson, I.A., and Stanfield, R.L.: **Unraveling the mysteries of $\gamma\delta$ T cell recognition.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:579–581.
- Wu, J., Groh, V., and Spies, T.: **T cell antigen receptor engagement and specificity in the recognition of stress-inducible MHC class I-related chains by human epithelial $\gamma\delta$ T cells.** *J. Immunol.* 2002, **169**:1236–1240.

A Geração dos Receptores de Antígenos dos Linfócitos

4

Os receptores de antígenos dos linfócitos são as imunoglobulinas presentes nas células B e os receptores de células T nas células T, que atuam como sensores por meio dos quais os linfócitos detectam a presença do antígeno em seu microambiente. Cada linfócito possui inúmeras cópias de um único receptor de antígeno com uma única especificidade antigênica, a qual determina qual o antígeno que ele vai ligar. Considerando que cada indivíduo possui bilhões de linfócitos, essas células coletivamente permitem que os indivíduos respondam a uma grande variedade de antígenos. A ampla gama de especificidade antigênica do repertório dos receptores de antígeno se deve à variação na sequência de aminoácidos no sítio de ligação do antígeno, o qual é formado pelas regiões variáveis (V) das cadeias das proteínas do receptor. Em cada cadeia, a região V está ligada a uma região constante (C) invariável, a qual é responsável pelas funções efetoras ou sinalizadoras da molécula.

Devido à importância da variabilidade do repertório diverso dos receptores dos linfócitos nos mecanismos de defesa contra uma infecção, não é surpreendente que um mecanismo genético elegante e complexo tenha evoluído para produzir essa grande variabilidade de proteínas. Cada cadeia variável do receptor não pode ser codificada por completo no genoma, pois seriam necessários mais genes para receptores de antígenos do que aqueles que existem no genoma. Entretanto, veremos que as regiões V das cadeias do receptor são codificadas por vários fragmentos, denominados segmentos gênicos. Esses segmentos são arranjados durante o desenvolvimento dos linfócitos por recombinação somática do DNA para formar uma sequência completa da região V – mecanismo conhecido como **rearranjo gênico**. A montagem completa da sequência da região V compreende dois ou três tipos de segmentos gênicos, cada um presente em múltiplas cópias no genoma da linhagem germinal. A seleção de um segmento gênico de cada tipo durante o rearranjo gênico ocorre ao acaso, e o grande número de diferentes combinações possíveis explica a grande diversidade do repertório de receptores.

Na primeira parte deste capítulo, descreveremos o mecanismo de rearranjo gênico intracromossomal que gera repertório primário das regiões V das imunoglobulinas e dos genes dos receptores de células T. O mecanismo básico de rearranjo gênico é comum para ambos os receptores de células B e T, e a sua evolução provavelmente foi crucial para o desenvolvimento do sistema imune adaptativo dos vertebrados. Os receptores de antígenos expressos após esse rearranjo proporcionam o repertório das diversas especificidades antigênicas das células B e T virgens.

As imunoglobulinas podem ser sintetizadas como receptores transmembrana ou como anticorpos secretados, diferentemente dos receptores de células T, os quais existem somente como receptores transmembrana. Na segunda parte deste capítulo, veremos como ocorre a transição da produção de imunoglobulinas transmembranas pelas células B ativadas para a produção de anticorpos secretados pelas células plasmáticas. As regiões C dos anticorpos desempenham funções efetoras na resposta imune e discutiremos rapidamente os diferentes tipos das regiões C dos anticorpos e suas propriedades, um tópico ao qual retornaremos com mais detalhes no Capítulo 9.

Na última parte deste capítulo, veremos os três tipos de modificações secundárias que ocorrem nas células T. Todas elas conferem uma maior diversidade no repertório de anticorpos que auxilia a produção de anticorpos com respostas mais eficazes com o passar do tempo. Um deles é o processo conhecido por hipermutação somática, o qual produz mutações de ponto nas regiões V nos genes de imunoglobulinas rearranjados das células B ativadas, produzindo algumas variantes que se ligam mais fortemente ao antígeno. A segunda é uma modificação denominada conversão gênica, a qual, em algumas espécies, tem papel mais significativo do que a diversidade combinatória na diversificação das regiões V rearranjadas durante o desenvolvimento das células B imaturas. A terceira modificação é a limitada, mas funcionalmente importante, expressão sequencial de diferentes regiões C de imunoglobulinas nas células B ativadas, por um processo denominado mudança de classe, o qual permite que sejam produzidos anticorpos com a mesma especificidade antigênica, mas com diferentes propriedades funcionais.

O rearranjo gênico primário das imunoglobulinas

Virtualmente, qualquer substância pode ser o alvo para uma resposta de anticorpos, e essa resposta, mesmo a um único epítipo, compreende muitas moléculas diferentes de anticorpo, cada uma com especificidade discretamente diferente e **afinidade** exclusiva, ou força de ligação. A coleção completa de especificidades de anticorpos disponíveis para um indivíduo é conhecida como **repertório de anticorpos** ou **repertório de imunoglobulinas**, consistindo, no homem, em ao menos 10^{11} moléculas diferentes. O número de especificidades de anticorpos presentes em um dado momento é, entretanto, limitado pelo número total de células B que um indivíduo possui, bem como pelos prévios encontros com o antígeno.





Antes que fosse possível examinar diretamente os genes de imunoglobulinas, havia duas hipóteses principais para a origem dessa diversidade. De acordo com uma delas – a **teoria da linhagem germinal** – haveria um gene distinto para cada cadeia diferente de imunoglobulina, e o repertório de anticorpo seria basicamente herdado. Por outro lado, as **teorias da diversificação somática** propunham que o repertório é produzido por um número limitado de sequências da região V herdadas que sofreriam alterações nas células B durante a vida de um indivíduo. A clonagem dos genes das imunoglobulinas mostrou que os elementos das duas teorias estavam corretos, e que a sequência de DNA que codifica cada região V é produzida por rearranjos de um grupo relativamente pequeno de segmentos gênicos herdados. A diversidade é posteriormente intensificada por um processo de hipermutação somática nas células B ativadas maduras. Assim, a teoria da diversificação somática estava essencialmente correta, embora o conceito de múltiplos genes na linhagem germinal, incluídos na teoria germinal, também seja verdadeiro.

4-1 Os genes de imunoglobulinas são rearranjados nas células produtoras de anticorpos

Em células não-linfóides, os segmentos gênicos que codificam a maior parte da região V de uma cadeia de imunoglobulina se localizam a uma distância considerável da sequência que codifica a região C. Entretanto, em linfócitos B maduros, a montagem da sequência da região V localiza-se muito mais próxima da região C, como consequência do rearranjo gênico. O rearranjo dos genes das imunoglobulinas foi originalmente descoberto há cerca de 30 anos, quando, pela primeira vez, foi possível estudar a organização desses genes, tanto em células B quanto em células não-linfóides, utilizando-se a técnica de análise por enzimas de restrição. Nesses procedimentos, o DNA cromossômico é, primeiro, clivado por uma enzima de restrição, e os fragmentos de DNA que contêm sequências particulares das

Figura 4.1 Os genes das imunoglobulinas estão rearranjados nas células B. No experimento original realizado por Hozumi e Tonegawa, o tamanho dos fragmentos de DNA foram determinados pela hibridização de sondas radioamarcadas para fragmentos de restrição isolados de pedaços de géis após eletroforese. Posteriormente, foi aplicada a técnica de *Southern blot*, na qual fragmentos separados por eletroforese são transferidos para uma membrana de nitrocelulose. As duas fotografias da esquerda (DNA da linhagem germinal) mostram um *Southern blot* do DNA de células não-linfoide de uma pessoa normal. A localização das sequências de DNA das imunoglobulinas está identificada por meio da hibridização com sondas das regiões V e C. As regiões V e C são encontradas em fragmentos distintos no DNA não-linfoide. As duas fotografias da direita (DNA da célula B) são de

uma digestão com a mesma enzima de restrição do DNA de linfócitos do sangue periférico de um paciente com leucemia linfocítica crônica (ver Capítulo 7), no qual um único clone de células B foi expandido. As células B malignas expressam a região V de onde foi obtida a sonda para essa região devido a sua predominância na população celular – um único rearranjo pode ser detectado. Nesse DNA, as regiões V e C são encontradas no mesmo fragmento, que tem um tamanho diferente dos fragmentos das regiões V ou C da linhagem germinal. Embora não esteja apresentado nesta figura, a população de linfócitos B normais tem muitos genes rearranjados diferentes, que produzem bandas de DNA de tamanhos diferentes, como um arraste, normalmente não-visíveis como uma banda bem-definida. (Fotografia cortesia de S. Wagner e L. Luzzatto.)

DNA da linhagem germinal		DNA da célula B	
Fragmento de região C	Fragmento da região V	Fragmento da região C	Fragmento da região V
			

regiões V e C são, então, identificados por hibridização com sondas específicas de DNA marcadas com radioisótopos para sequências relevantes do DNA. No DNA da linhagem germinal, proveniente de células não-linfoide, as sequências das regiões V e C, identificadas pelas sondas, estão em fragmentos de DNA separados. Entretanto, no DNA das células B produtoras de anticorpos, as sequências das regiões V e C se encontram no mesmo fragmento de DNA, mostrando que o rearranjo do DNA havia ocorrido. Um experimento típico é mostrado na Figura. 4.1.

Esse experimento simples mostrou que segmentos do DNA genômico dentro dos genes de imunoglobulinas são rearranjados em células da linhagem de linfócitos B, mas não em outras células. Este processo de rearranjo é conhecido como **recombinação somática**, para distingui-lo da recombinação meiótica que ocorre durante a produção dos gametas.

4-2 Os genes completos que codificam a região variável são produzidos pela recombinação somática de segmentos gênicos separados

A região V, ou o domínio V, de uma cadeia leve ou pesada de imunoglobulina é codificada por mais de um segmento gênico. Na cadeia leve, cada domínio V é codificado por dois segmentos de DNA separados. O primeiro segmento codifica os primeiros 95-101 aminoácidos, a maior parte do domínio, e recebe a denominação **segmento gênico V, ou variável**. O segundo segmento de DNA codifica o restante do domínio (até 13 aminoácidos) e é denominado **junção** ou **segmento gênico J**.

O processo de rearranjo que produz um gene de cadeia leve de uma imunoglobulina completa é mostrado na Figura 4.2 (quadro central). A junção de um segmento gênico V com um segmento J cria um éxon que codifica toda a região V da cadeia leve. No DNA não-rearranjado, os segmentos gênicos V estão localizados relativamente distantes dos da região C. Os segmentos gênicos J estão localizados próximos aos da região C, porém a junção do segmento gênico V ao segmento gênico J faz com que os segmentos gênicos V fiquem próximos aos da região C. O segmento gênico J de uma região V rearranjada está separado da região C somente por um pequeno íntron. No experimento mostrado na Figura 4.1, o fragmento de DNA da linhagem germinal, identificado pela sonda da região V e aquele identificado pela sonda da região C, contém ambos os segmentos gênicos, tanto o da região C como o da região J. Para formar o RNA mensageiro de uma cadeia leve completa de imunoglobulina, o éxon da região V é unido ao da região C pelo processamento do RNA após a transcrição (ver Figura 4.2).

As regiões V da cadeia pesada são codificadas por três segmentos gênicos. Além dos segmentos gênicos V e J (denominados V_H e J_H), a fim de diferenciá-los dos segmentos gênicos das cadeias leves (V_L e J_L), há um terceiro segmento gênico chamado de **seg-**

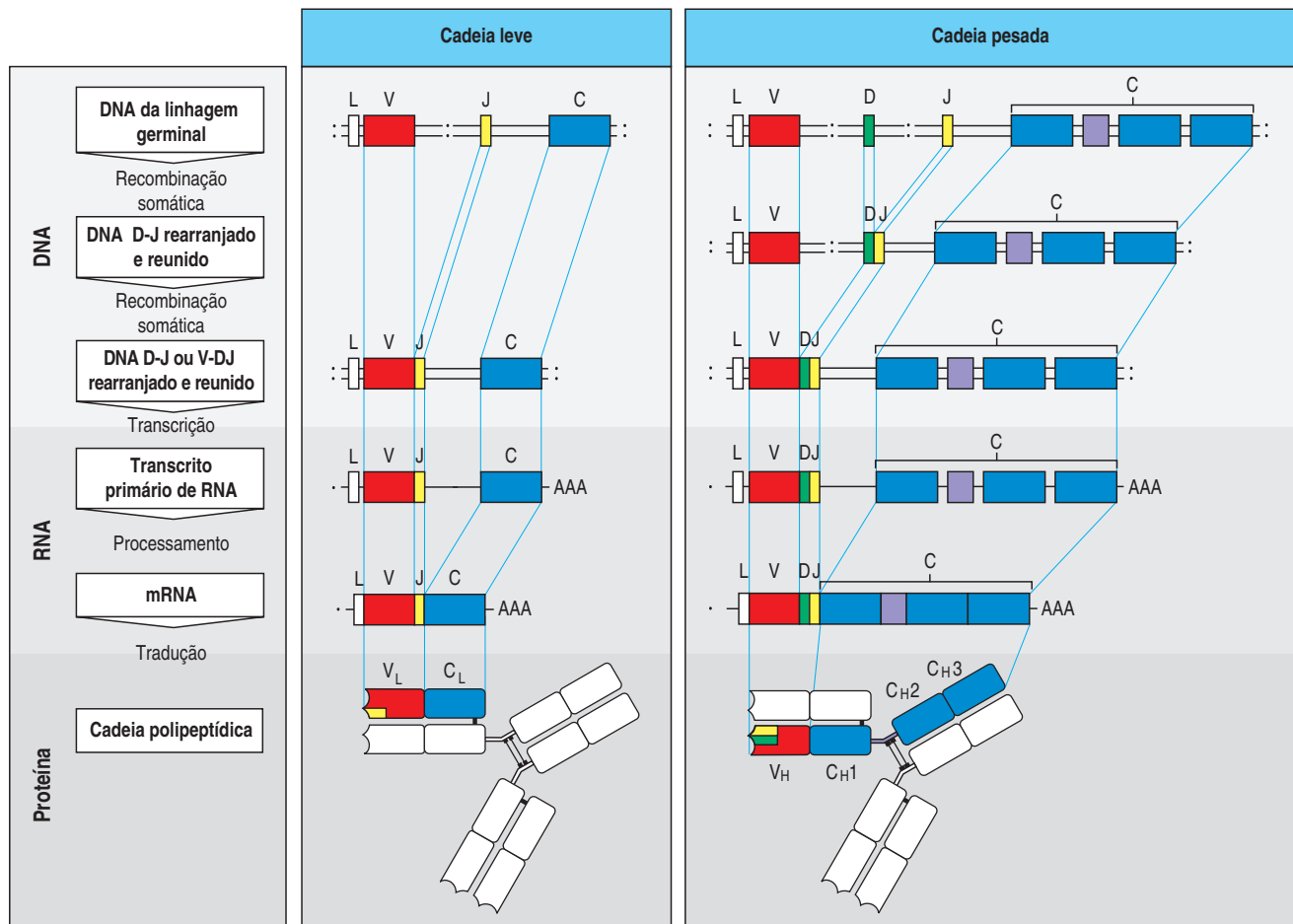


Figura 4.2 Os genes das regiões V são formados por segmentos gênicos. Os genes das regiões V de cadeia leve são formados por dois segmentos (quadro central). Os segmentos gênicos variáveis (V) e de junção (J) no DNA genômico são reunidos para formar um éxon completo da região V de cadeia leve. As cadeias de imunoglobulinas são proteínas extracelulares, e o segmento V é precedido por um éxon que codifica para o peptídeo líder (L), o qual direciona a proteína para a via secretora celular e é, então, clivado. A região C de cadeia leve é codificada em um éxon separado e ligado ao éxon da região V, pelo processamento do RNA de cadeia leve, para remover os íntrons L a V e J a C. As

regiões V de cadeia pesada são formadas por três segmentos gênicos (quadro à direita). Primeiro, ligam-se os genes de diversidade (D) e de junção, e, então, o segmento do gene V liga-se à sequência D-J combinada, formando um éxon V_H completo. Os genes das regiões C de cadeia pesada são codificados por vários éxons. Os éxons da região C, juntamente com a sequência líder, são processados em uma sequência de domínio V durante o processamento do transcrito de RNA de cadeia pesada. A sequência líder é removida após a tradução, e são formadas as pontes dissulfídicas que ligam as cadeias polipeptídicas. A região flexível é mostrada em roxo.

mento de diversidade ou **segmento gênico D_H** , que se localiza entre os segmentos gênicos V_H e J_H . O processo de recombinação que gera uma região V de cadeia pesada completa é mostrado na Figura 4.2 (quadro à direita), ocorrendo em dois estágios distintos. No primeiro, o segmento gênico D_H é unido a um segmento J_H , e então o segmento gênico rearranja com o DJ_H produzindo um éxon completo da região V_H . Assim como nos genes de cadeias leves, o processamento do RNA junta as sequências reunidas da região V às sequências que codificam a região C vizinha.

4-3 Múltiplos segmentos gênicos V adjacentes estão presentes em cada locus de imunoglobulinas

Para simplificar, discutimos até agora a formação de uma sequência de região V completa como se houvesse apenas uma única cópia de cada segmento gênico. Na verdade, há múltiplas cópias de todos os segmentos gênicos no DNA da linhagem germinal. Assim, a seleção ao acaso de apenas um segmento gênico de cada tipo torna possível a grande diversidade presente nas regiões V entre as imu-

noglobulinas. O número de segmentos gênicos funcionais de cada tipo presente no genoma humano tem sido determinado utilizando-se técnicas de clonagem e sequenciamento, como ilustrado na Figura 4.3. Nem todos os segmentos gênicos descobertos são funcionais, já que parte desses genes acumulou mutações que os impossibilitaram de codificar uma proteína funcional. Esses genes são chamados de “pseudogenes”. Existem muitos segmentos gênicos V, D e J no DNA germinal e, por isso, nenhum deles é essencial. Isso reduz a pressão evolutiva sobre cada segmento gênico para permanecer intacto, resultando em um número relativamente grande de pseudogenes. Visto que alguns desses pseudogenes podem sofrer rearranjo, como os segmentos gênicos normais, uma proporção significativa de rearranjos incorpora um pseudogene e, assim, torna-se não-funcional.

Como vimos na Seção 3.1, existem três grupos de cadeias de imunoglobulinas, a cadeia pesada e dois tipos de cadeias leve equivalentes, as cadeias κ e λ . Os segmentos gênicos das imunoglobulinas que formam cada uma dessas cadeias estão organizados em três grupamentos ou **loci genéticos**: κ , λ e os loci de cadeia pesada, cada um podendo formar uma sequência completa da região V. Cada locus está localizado em diferentes cromossomos, e cada um é organizado de forma levemente diferente, como mostrado para os loci dos seres humanos na Figura 4.4. Para o locus de cadeia leve λ , localizado no cromossoma 22, há um grupo de segmentos gênicos V_λ , seguido por quatro grupos de segmentos J_λ , cada um ligado a um único segmento C_λ . No locus de cadeia leve κ , no cromossoma 2, o grupo dos segmentos V_κ é seguido por um grupo de segmentos J_κ e, então, por um único gene C_κ . A organização do locus da cadeia pesada, no cromossoma 14, assemelha-se à do locus κ , com grupamentos separados de segmentos gênicos V_H , D_H e J_H e de genes C_H . O locus da cadeia pesada difere em um ponto importante: em vez de possuir uma única região C, ele contém uma série de regiões C dispostas uma após a outra, sendo que cada uma corresponde a um isotipo diferente. As células B expressam inicialmente isotipos de cadeia pesada μ e δ (ver Seção 3-1), o qual é produzido por processamento alternativo do mRNA, levando à expressão das imunoglobulinas IgM e IgD, como veremos na Seção 4-14. A expressão de outros isotipos, como γ (dando origem a IgG), ocorre em um estágio posterior pelo rearranjo subsequente do DNA, conhecido como mudança de classe, que será descrito na Seção 4-20.

Os segmentos gênicos V humanos podem ser agrupados em famílias, dentro das quais cada membro compartilha pelo menos 80% de identidade na sequência de

Número de segmentos gênicos funcionais nos loci de imunoglobulina humana			
Segmento	Cadeias leves		Cadeia pesada
	κ	λ	H
Variável (V)	40	30	40
Diversidade (D)	0	0	25
Junção (J)	5	4	6

Figura 4.3 Números de segmentos gênicos funcionais para a região V de cadeias leves e pesadas no DNA humano. Esses números são derivados da clonagem e do sequenciamento exaustivos do DNA de um indivíduo e excluem todos os pseudogenes (versões mutadas e não-funcionais de uma sequência gênica). Devido ao polimorfismo genético, os números não serão os mesmos em todos os humanos.

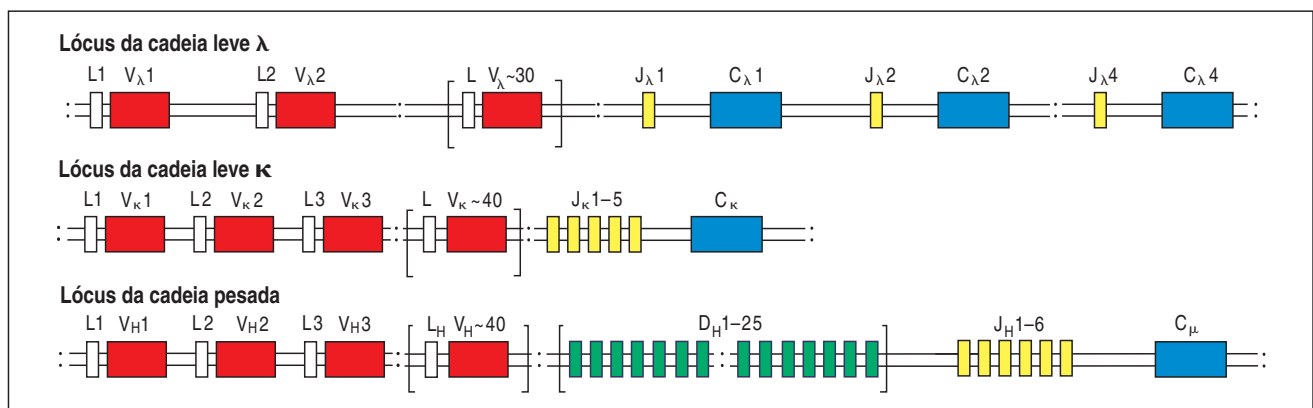


Figura 4.4 Organização genômica dos loci de cadeias leves e pesadas no genoma humano. O locus gênico da cadeia leve λ (cromossoma 22) possui cerca de 30 segmentos gênicos V_λ funcionais e quatro pares de segmentos J_λ e C_λ funcionais. O locus λ (cromossoma 2) é organizado de modo similar, com cerca de 40 segmentos V_κ acompanhados por um grupo de segmentos J_κ , mas com um único gene C_κ . Em aproximadamente 50% dos indivíduos, o grupo inteiro de segmentos gênicos V sofreu um aumento por duplicação (não mostrado, para simplificar). O locus da cadeia pesada (cromossoma 14) tem cerca de 40 segmentos V_H funcionais, e, além disso,

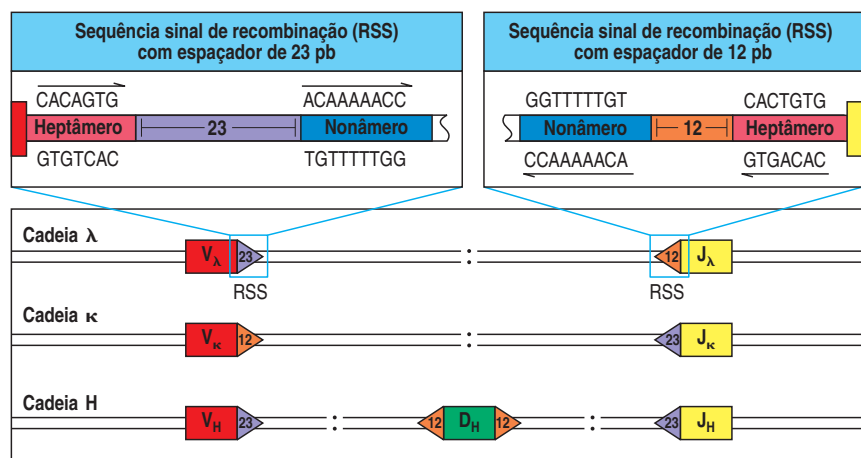
há um grupo de aproximadamente 25 segmentos D_H localizado entre os segmentos V_H e os seis segmentos J_H . O locus da cadeia pesada também contém um grande grupo de genes C_H que serão descritos na Figura 4.17. Visando à maior simplicidade, apresentamos somente um único gene C_H neste diagrama, sem ilustrar seus éxons separados, omitindo os pseudogenes e apresentando todas as regiões V na mesma orientação. L, sequência líder. Este diagrama não está em escala: o comprimento total do grupo de cadeia pesada é maior que 2 megabases (2 milhões de bases), ao passo que alguns dos segmentos D apresentam apenas seis bases de comprimento.

DNA com todos os outros membros da família. Tanto segmentos gênicos V de cadeia κ quanto de cadeia pesada podem ser subdivididos em sete famílias, ao passo que para os segmentos V_λ existem oito famílias. As famílias podem ser agrupadas em clãs, cujos membros são mais parecidos entre si do que com as famílias dos outros clãs. Os segmentos gênicos V_H humanos pertencem a três desses clãs. Todos os segmentos V_H identificados em anfíbios, répteis e mamíferos também estão contidos nos mesmos três clãs, sugerindo que esses clãs possuem um ancestral comum deste moderno grupo de animais. Dessa forma, os segmentos gênicos V que podemos identificar hoje em dia são originados de uma série de duplicações gênicas e diversificações através do tempo evolutivo.

4-4 O rearranjo dos segmentos gênicos V, D e J é orientado por sequências flanqueadoras no DNA

Para que uma imunoglobulina complete ou um receptor de célula T possa ser expresso, é preciso garantir que ocorram rearranjos de DNA na localização correta, relativa às regiões codificantes dos segmentos gênicos V, D e J. Além disso, as junções devem ser reguladas para que um segmento V se una ao D ou ao J, e não a outro segmento V. Os rearranjos de DNA são guiados por sequências de DNA não-codificadoras conservadas, que se encontram adjacentes aos pontos onde ocorre recombinação e são denominadas **sequências sinais de recombinação (RSSs)**. Uma sequência sinal de recombinação consiste em um bloco conservado de sete nucleotídeos, o **heptâmero** 5'CACAGTG3', que é sempre contíguo à sequência codificadora e seguido por uma região não-conservada, conhecida como **espaçador**, que possui 12 ou 23 pares de bases (pb) de comprimento. O espaçador é seguido por um segundo bloco conservado de nove nucleotídeos, o **nonâmero** 5'ACAAAAACC3' (Figura 4.5). Os espaçadores variam em sequência, mas seu comprimento é conservado e corresponde a uma volta (12 pb) ou duas voltas (23 pb) da dupla hélice de DNA. Isso coloca as sequências do heptâmero e do nonâmero no mesmo lado da hélice de DNA, onde elas podem ser unidas pelo complexo proteico que catalisa a recombinação. A sequência motivo heptâmero-espaçador-nonâmero – a RSS – está sempre diretamente adjacente à sequência codificadora de segmentos gênicos V, D ou J. A recombinação geralmente ocorre entre segmentos gênicos localizados no mesmo cromossoma. Um segmento gênico flanqueado por um espaçador de RSS de 12 pares de base (pb) tipicamente poderá unir-se apenas a um gene flanqueado por um espaçador RSS de 23 pb. Esse evento é conhecido como **regra 12/23**. Assim, para a cadeia pesada, o segmento D_H pode ser unido a um J_H , e um segmento gênico V_H a um D_H , mas segmentos gênicos V_H não podem ligar-se diretamente a segmentos J_H , uma vez que ambos os segmentos V_H e J_H são flanqueados por espaçadores de 23 pb, e os segmentos D_H têm espaçadores de 12 pb em ambos os lados (ver Figura 4.5).

Figura 4.5 As sequências sinais de recombinação são sequências heptaméricas e nonaméricas conservadas que flanqueiam os segmentos que codificam as regiões V, D e J das imunoglobulinas. As sequências sinais de recombinação (RSSs) são compostas por um heptâmero (CACAGTG) e um nonâmero (ACAAAAACC) separadas por 12 pb ou 23 pb. O motivo nonâmero-espaçador de 12 pb-heptâmero é descrito como uma seta laranja. O motivo que inclui o espaçador de 23 pb é da cor roxa. Os segmentos gênicos de ligação quase sempre envolvem uma RSS de 12 pb e uma de 23 pb – a regra 12/23. A figura mostra o arranjo das RSSs nos segmentos gênicos V (vermelho), D (verde) e J (amarelo) das cadeias leve (λ e κ) e pesada (H) das imunoglobulinas. Observe que, de acordo com a regra 12/23, o arranjo das RSSs nos segmentos gênicos de cadeia pesada das imunoglobulinas impede a ligação direta dos segmentos V com J.



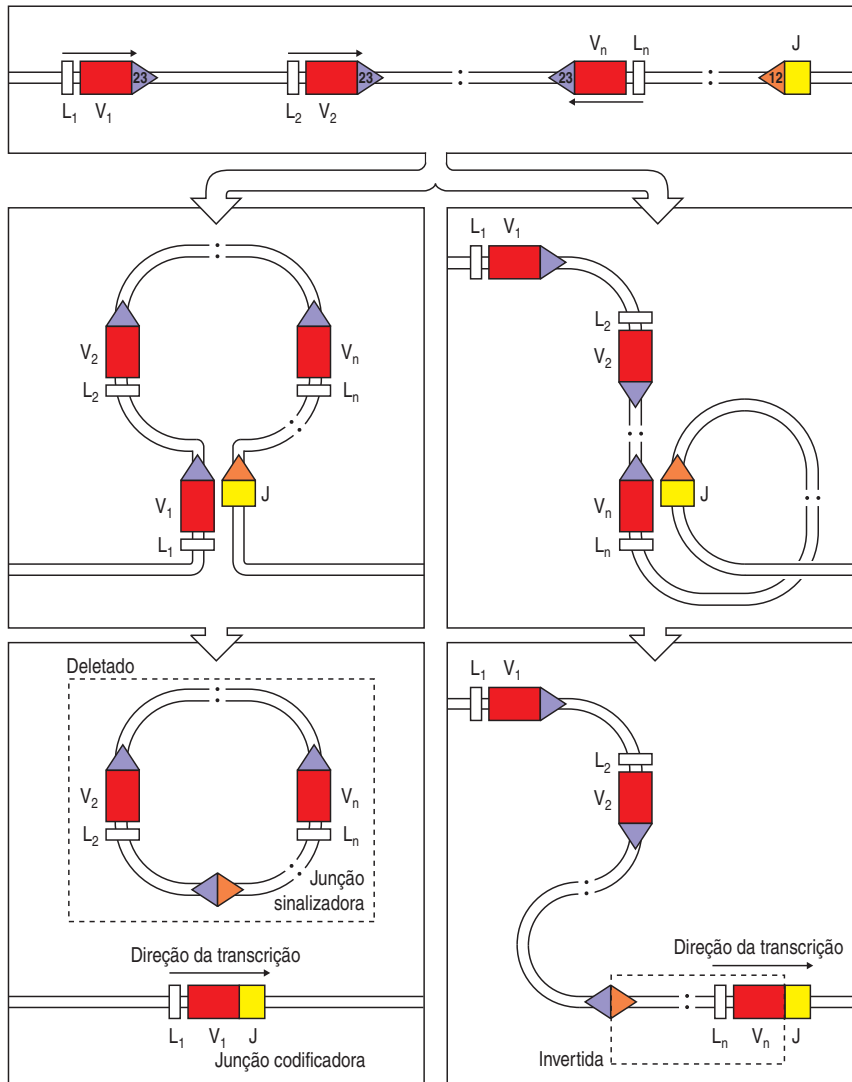


Figura 4.6 Os segmentos gênicos da região V são unidos por recombinação. Em cada evento de recombinação de região V, as sequências sinais de recombinação (RSS) que flanqueiam os segmentos gênicos são reunidas, a fim de permitir que ocorra a recombinação. A RSS com espaçador de 12 pb está em laranja, e a RSS com espaçador de 23 pb, em roxo. Para maior simplicidade, ilustra-se apenas a recombinação de cadeias leves; para as cadeias pesadas, são necessários dois eventos de recombinação distintos para gerar uma região V funcional. Em muitos casos, os dois segmentos que sofrem o rearranjo (os segmentos V e J neste exemplo) estão organizados na mesma orientação transcripcional no cromossoma (quadros à esquerda), e a justaposição das RSSs resulta na formação de uma alça no DNA interviniente. A recombinação ocorre nas extremidades das sequências heptaméricas, criando uma junção sinalizadora e liberando o DNA interviniente na forma de um círculo fechado. Subsequentemente, a união dos segmentos gênicos V e J cria a junção codificadora no DNA cromossomal. Em outros casos, ilustrados nos quadros à direita, os segmentos V e J estão inicialmente orientados em direções transcripcionais opostas. A reunião RSSs, nesse caso, requer uma alça mais complexa de DNA. A junção das extremidades das duas sequências heptaméricas resulta, agora, na inversão e na integração do DNA interviniente em uma nova posição no cromossoma. Mais uma vez, a união dos segmentos V e J cria um éxon funcional de região V.

Lembramos, na Seção 3-6, que a região de ligação do antígeno de uma imunoglobulina é formada por três regiões hipervariáveis. As duas primeiras regiões hipervariáveis, CDR1 e CDR2, são codificadas no próprio segmento gênico V. A terceira região hipervariável, o CDR3, é codificado por uma sequência de DNA adicional criada pela ligação dos segmentos gênicos V e J para a cadeia leve, e V, D e J, para a cadeia pesada. A diversidade adicional no repertório de anticorpos pode resultar da produção de regiões CDR3 que parecem resultar da ligação de um segmento gênico D a outro segmento gênico D. Embora pouco frequente, tal ligação D-D parece violar a regra 12/23 e ainda não está claro como esses rearranjos raros são produzidos. No homem, a ligação D-D é encontrada em aproximadamente 5% dos anticorpos e é o principal mecanismo responsável pelo maior tamanho das alças CDR3 encontradas em algumas cadeias pesadas.

O mecanismo de rearranjo do DNA é semelhante para os *loci* de cadeias pesadas e leves, embora somente um evento de junção seja necessário para formar os genes de cadeia leve, mas são necessários dois eventos para gerar os genes de cadeia pesada. Quando a sequência codificadora de dois segmentos gênicos se encontra na mesma orientação no DNA, o rearranjo envolve a formação de uma alça e uma deleção do DNA localizado entre eles (Figura 4.6, quadros à esquerda). No entanto, se o segmento gênico possui orientações transcripcionais opostas, o DNA interviniente tem outro destino (Figura 4.6, quadros à direita). Nesse caso, o DNA

interveniente é mantido no cromossoma com orientação invertida. Esse modo de recombinação é menos comum, mas é responsável por cerca da metade de todas as junções V_K a J_K no homem, visto que a orientação transcricional de metade dos segmentos gênicos V_K é oposta à dos segmentos gênicos J_K .

4-5 As reações de recombinação dos segmentos gênicos V, D e J envolvem enzimas específicas de linfócitos e enzimas modificadoras de DNA presentes em todas as células

O mecanismo molecular de rearranjo das regiões V, ou **recombinação V(D)J**, está ilustrado na Figura 4.7. As duas RSSs são unidas por interações entre proteínas que reconhecem especificamente o comprimento do espaçador, cumprindo a regra 12/23 para recombinação. A molécula de DNA é, então, clivada em dois locais e religada em uma configuração diferente. As extremidades das sequências do heptâmero são unidas precisamente cabeça-cabeça, para formar um **sinal de junção**; quando os segmentos juncionais estão na orientação direta, o sinal de junção se localiza em um pedaço circular de DNA extracromossômico (ver Figura 4.6, quadros à esquerda), o qual é perdido do genoma quando a célula se divide. Os segmentos gênicos V e J, os quais permanecem no cromossoma, unem-se para formar o que se chama de **junção codificadora**. No caso de rearranjo por inversão (ver Figura 4.6, quadros à direita), o sinal de junção é também mantido no cromossoma, e a região do DNA entre os segmentos gênicos V e a RSS do segmento gênico J é invertida para formar uma junção codificadora. Como veremos mais adiante, essa junção é imprecisa e, consequentemente, gera grande parte da variabilidade adicional na sequência da região V.

O complexo de enzimas que atua em conjunto para efetuar a recombinação somática V(D)J é denominado **recombinase V(D)J**. Os componentes linfóide-específicos da recombinase são denominados **RAG-1** e **RAG-2** e são codificados por dois genes ativadores de recombinação (genes ativadores de recombinação, *recombination-activating genes*) RAG-1 e RAG-2. Esse par de genes é expresso em linfócitos em desenvolvimento somente durante a montagem de seus receptores de antígeno, como descritos com mais detalhes no Capítulo 7, e são essenciais para a recombinação V(D)J. De fato, os genes RAG quando expressos simultaneamente podem conferir a células não-linfóides, como os fibroblastos, a capacidade de rearranjo de segmentos exógenos de DNA que contêm as RSSs apropriadas. Foi assim que RAG-1 e RAG-2 foram inicialmente descobertos.

As outras proteínas do complexo recombinase são, basicamente, modificadoras do DNA expressas em todas as células e estão envolvidas no reparo de quebras da fita dupla de DNA ou na modificação das extremidades das fitas de DNA quebradas. Uma delas é a **Ku**, a qual é um heterodímero (Ku70:Ku80) que forma um anel ao redor do DNA e se associa firmemente à subunidade catalítica, DNA-PKcs, para formar uma **proteína quinase dependente de DNA (DNA-PK)**. Outra é a proteína **Artemis**, a qual possui atividade de nuclease. As extremidades do DNA são finalmente unidas pela enzima **DNA ligase IV**, que forma um complexo com a proteína de reparo de DNA, XRCC4.

A recombinação V(D)J é um processo que envolve muitas etapas enzimáticas. A primeira reação é uma clivagem endonucleolítica que requer a atividade coordenada de ambas as proteínas RAG. Inicialmente, dois complexos de proteínas RAG, cada um contendo RAG-1 e RAG-2, e um grupo de proteínas cromatínicas de alta mobilidade reconhecem e alinham as duas RSSs que realizam a reação de clivagem (ver Figura 4.7). A RAG-1 reconhece especificamente o nonâmero da RSS. Nessa fase, a regra 12/23 é estabelecida por meio de mecanismos ainda pouco compreendidos. A atividade de endonuclease do complexo de proteínas RA, o qual se acredita estar localizado em RAG-1, clivam as duas fitas simples de DNA no final 5' de cada RSS, liberando o grupo 3'-OH da extremidade de cada segmento codificador. O grupamento 3'-OH ataca a ligação fosfodiéster da outra fita criando um

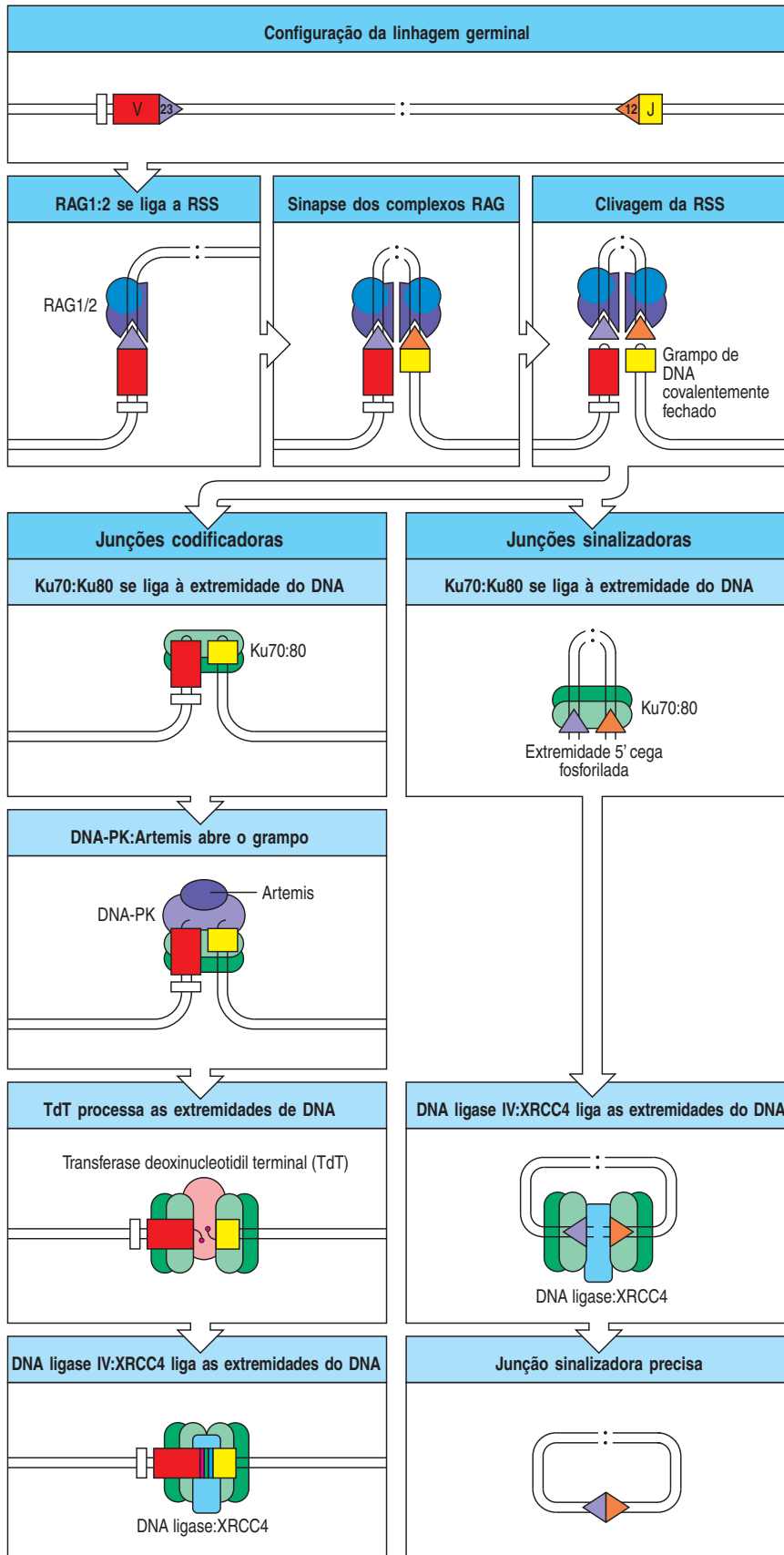


Figura 4.7 Etapas enzimáticas no rearranjo V(D)J dependente de RAG. Os segmentos gênicos contendo as sequências sinais de recombinação (RSSs) (triângulos) sofrem o rearranjo iniciando pela ligação de RAG-1 e RAG-2 (azul e roxo) e de um grupo de proteínas de alta mobilidade (não-mostrado) (HMG) a uma RSS flanking a sequência codificadora a ser unida (segunda linha). Após a ligação dos dois complexos RAG às duas RSSs, ocorre uma possível sinapse na qual os dois complexos são unidos. Na etapa da clivagem, a atividade de endonuclease do complexo RAG inicialmente corta a ligação fosfodiéster do DNA para criar o grupo 3' hidroxila precisamente entre o segmento codificador e a RSS. Esta 3'-OH recém-criada reage com a ponte fosfodiéster da fita oposta de DNA para produzir uma extremidade 5' cega de DNA fosforilado na sequência do heptâmero da RSS e um grampo na extremidade codificadora. Subsequentemente, essas duas extremidades de DNA são dissociadas de forma diferente. Nas extremidades codificadoras (quadros à esquerda), proteínas essenciais como as Ku70:Ku80 (verde) se ligam ao grampo. O complexo DNA-PK-Artemis (roxo) então se liga ao complexo, e sua atividade endonucleásica abre o grampo de DNA em locais aleatórios para produzir um DNA alinhado ou um DNA estendido de fita simples (dependendo do local exato da clivagem do grampo). Esta extremidade de DNA é então modificada pela TdT (rosa) e pela atividade, as quais criam aleatoriamente extremidades diversas e imprecisas (este processo está apresentado com mais detalhes na Figura 4.8). As extremidades são finalmente ligadas pela DNA ligase IV (azul turquesa) em associação com a XRCC4 (verde). Nas extremidades dos sinais (quadros a direita), as duas extremidades 5' cegas fosforiladas das sequências dos heptâmeros são unidas pela Ku70:Ku80, mas não são modificadas posteriormente. Ao invés disso, um complexo de DNA ligase IV:XRCC4 liga as duas extremidades do sinal precisamente para formar a junção sinalizadora.

“grampo” de DNA no final do segmento gênico da região codificadora eliminando a quebra da dupla fita no final das duas sequências do heptâmero. As extremidades do DNA não ficam soltas e se encontram firmemente associadas ao complexo até que a junção seja completada. As extremidades 5' do DNA são precisamente unidas por um complexo de DNA ligase IV e XRCC4 para formar o sinal de junção.

A formação da junção codificadora é mais complexa, mas parece ocorrer mais rapidamente que a formação das junções sinalizadoras. As extremidades do DNA contendo o grampo são unidas pela Ku, a qual recruta a subunidade da DNA-PKcs. A Artemis recrutada para o complexo é ativada pela fosforilação da PKCs e então abre o grampo de DNA cortando apenas uma das fitas do DNA. Este corte pode ocorrer em vários pontos ao longo do grampo de DNA, que gera variabilidade à sequência na junção final. As enzimas de reparo do DNA do complexo modificam os grampos abertos removendo nucleotídeos, e ao mesmo tempo a enzima linfóide-específica **enzima transferase deoxinucleotidil terminal, TdT**, a qual também faz parte do complexo das recombinases, adiciona nucleotídeos ao acaso as extremidades de fita simples. A adição e a deleção de nucleotídeos podem ocorrer em qualquer ordem sem necessariamente um ter de preceder o outro. Finalmente, a DNA ligase IV liga as extremidades processadas reconstituindo o cromossoma que possui os genes rearranjados. Esse processo de reparo cria a diversidade na junção entre os segmentos gênicos, ao passo que as extremidades RSS são ligadas sem modificações, e um dano genético não-intencional como uma quebra cromossômica é evitada.

O mecanismo de recombinação controlado pelas proteínas RAG compartilha muitas características interessantes com o mecanismo pelo qual as integrases retrovirais catalisam a inserção do DNA retroviral no genoma, e também com o mecanismo transposição usado por transposons (elementos genéticos móveis que codificam sua própria transposase, permitindo a sua excisão de um local do genoma e reinserção em outro local). Até mesmo a própria estrutura dos genes RAG, que estão localizados próximos um ao outro no cromossoma e não possuem os íntrons, comuns nos genes dos mamíferos, é similar ao de um transposon. De fato, foi recentemente demonstrado que o complexo RAG pode atuar como uma transposase *in vitro*. Essas características provocaram uma especulação sugerindo que o complexo RAG originado como uma transposase teve sua função adaptada pela evolução em vertebrados para permitir a recombinação dos segmentos gênicos V, levando ao surgimento do sistema imune adaptativo em vertebrados, discutido no Capítulo 16. Em invertebrados, não foi encontrado nenhum gene homólogo aos RAG, confirmando o conceito descrito.

As funções das enzimas envolvidas na recombinação V(D)J foram estabelecidas *in vitro* por meio de mutações induzidas natural e artificialmente. Camundongos que não possuem o gene que codifica a enzima TdT não são capazes de adicionar nucleotídeos extras nas junções entre os segmentos gênicos. Camundongos nocautes de um dos genes *RAG*, ou que não possuem a DNA-PKcs, Ku ou Artemis sofrem um bloqueio completo no estágio de rearranjo gênico durante o desenvolvimento dos linfócitos, ou produzem um número insignificante de células B e T. Tais camundongos sofrem de imunodeficiência combinada severa (**SCID**, *severe combined immuno deficiency*). A mutação **scid** original foi descoberta há algum tempo antes que os componentes da via de recombinação fossem identificados e foi subsequentemente identificada como uma mutação na DNA-PKcs. De acordo com o papel proposto, camundongos deficientes na função da DNA-PK apresentam defeitos nas junções codificadoras, mas não na formação da junção sinalizadora. Camundongos deficientes na DNA-PK, Ku ou Artemis geralmente apresentam defeitos no reparo das quebras da dupla fita de DNA e são hipersensíveis à radiação ionizante (a qual produz quebras na dupla fita). Em humanos, mutações no *RAG-1* ou *RAG-2* que resultam em uma atividade parcial da recombinase V(D)J são responsáveis por uma doença hereditária denominada **síndrome de Omenn**, a qual é caracterizada pela ausência de células B circulantes e pela infiltração cutânea de linfócitos T ativados oligoclonalmente. Defeitos na Artemis no

homem produzem uma imunodeficiência combinada de células B e T associada ao aumento da radiosensibilidade e é então denominada RS-SCID.

4-6 A diversidade do repertório de imunoglobulinas é gerada por quatro processos principais

O rearranjo gênico que combina os segmentos gênicos para formar um éxon da região V completa gera diversidade de dois modos. Primeiro, há múltiplas cópias diferentes de cada tipo de segmento gênico, e diferentes combinações desses segmentos podem ser usadas em diferentes eventos de rearranjos. Essa **diversidade combinatória** é responsável por uma parte substancial da diversidade das regiões V. Segundo, a **diversidade juncional** é introduzida nas junções entre os diferentes segmentos gênicos como resultado de adição e deleção de nucleotídeos pelo processo de recombinação. Uma terceira fonte de diversidade é também combinatória e se origina das inúmeras combinações possíveis no pareamento de diferentes regiões V de cadeias leves e pesadas para formar o sítio de ligação do antígeno na molécula de imunoglobulina. Somente esses dois meios de gerar diversidade combinatória poderiam produzir, teoricamente, $1,9 \times 10^6$ diferentes moléculas de anticorpos aproximadamente (ver Seção 4-7). Assim, se contarmos também os eventos de diversidade juncional, estima-se que 10^{11} diferentes receptores poderiam fazer parte do repertório das células B virgens. Finalmente, a **hipermutação somática**, discutida mais adiante neste capítulo, introduz mutações pontuais nos genes de regiões V rearranjados das células B ativadas, criando uma diversidade juncional ainda maior que pode ser selecionada para aumentar a afinidade de ligação ao antígeno.

4-7 Múltiplos segmentos gênicos herdados são usados em diferentes combinações

Existem múltiplas cópias dos segmentos gênicos V, D e J, cada uma capaz de contribuir para uma região V de imunoglobulina. Muitas regiões V diferentes podem ser formadas pela seleção de diferentes combinações desses segmentos. Para as cadeias leves κ humanas, há aproximadamente 40 segmentos gênicos V_κ funcionais e cinco segmentos gênicos J_κ e, dessa forma, 200 regiões V_κ diferentes podem ser formadas. Para as cadeias leves λ , existem aproximadamente 30 segmentos gênicos V_λ funcionais e quatro segmentos J_λ , produzindo 120 possíveis regiões V_λ . Assim, ao todo, 320 cadeias leves diferentes podem ser formadas como resultado da combinação de diferentes segmentos gênicos de cadeia leve. Para as cadeias pesadas humanas, há 40 segmentos gênicos V_λ funcionais, aproximadamente 25 segmentos gênicos D_H e seis segmentos gênicos J_H e, portanto, cerca de 6.000 regiões V_H diferentes ($40 \times 25 \times 6 = 6.000$). Durante o desenvolvimento das células B, o rearranjo no locus dos genes de cadeia pesada para produzir uma cadeia pesada ocorre após várias etapas de divisão celular antes que ocorra o rearranjo dos genes de cadeia leve, fazendo com que uma mesma cadeia pesada possa ser pareada com diferentes cadeias leves em diferentes células. Como as regiões V de ambas as cadeias pesadas e leves contribuem para a especificidade do anticorpo, cada uma das 320 cadeias leves diferentes pode combinar-se com cada uma das aproximadamente 6.000 cadeias pesadas, originando aproximadamente $1,9 \times 10^6$ diferentes especificidades de anticorpo.

Essa estimativa teórica da diversidade combinatória se baseia no número de segmentos gênicos V da linhagem germinal que contribuem para a formação de anticorpos funcionais (ver Figura 4.3); o número total de segmentos gênicos V é maior, mas os segmentos gênicos adicionais são pseudogenes e não parecem ser expressos em moléculas de imunoglobulinas. Na prática, a diversidade combinatória é, provavelmente, menor do que podemos esperar a partir dos cálculos descritos. Uma justificativa para isso é que nem todos os segmentos gênicos V são usados com a mesma frequência; alguns são comuns em anticorpos, ao passo que outros são encontrados raramente. Além disso, nem todas as cadeias pesadas po-

dem parear. Certas combinações de regiões V_H e V_L não formam uma molécula de imunoglobulina estável. Células nas quais as cadeias leve e pesada não pareiam podem sofrer rearranjo posterior de cadeia leve até que seja produzida uma cadeia leve adequada, ou ela será eliminada. Entretanto, acredita-se que a maioria das cadeias leve e pesada pode parear uma com a outra, e que este tipo de diversidade combinatória é a principal responsável pela formação de um repertório de imunoglobulinas com um amplo espectro de especificidade.

4-8 A adição e a deleção de um número variável de nucleotídeos nas junções entre os segmentos gênicos contribuem para a diversidade da terceira região hipervariável

Como comentado, das três alças hipervariáveis de uma cadeia de imunoglobulina, a CDR1 e a CDR2 estão codificadas dentro do segmento gênico V. Entretanto, a CDR3 localiza-se na junção entre os segmentos V e J e na cadeia pesada e é parcialmente codificada pelo segmento gênico D. Nas cadeias leves e pesadas, a diversidade do CDR3 é significativamente aumentada pela adição e deleção de nucleotídeos em duas etapas na formação das junções entre os segmentos. Os nucleotídeos adicionados são conhecidos como nucleotídeos P e nucleotídeos N, e sua adição é ilustrada esquematicamente na Figura 4.8.

Os **nucleotídeos P** são assim chamados porque constituem sequências palindrômicas adicionadas às extremidades dos segmentos gênicos. Como descrito na Seção 4-5, as proteínas RAG formam o grampo de DNA nas extremidades codificadoras dos segmentos gênicos V, D ou J após o qual a Artemis catalisa a clivagem em uma das fitas do DNA em um ponto aleatório dentro da sequência codificadora, mas próximo ao ponto onde o grampo de DNA foi formado. Quando essa clivagem ocorre em um ponto diferente ao da quebra inicial induzida pelo complexo RAG1/2, a cauda de fita simples é formada com poucos nucleotídeos da sequência codificadora mais os nucleotídeos complementares da outra fita de DNA (ver Figura 4.8). Na maioria dos rearranjos dos genes de cadeia leve, as enzimas de reparo do DNA inserem nucleotídeos complementares nas caudas de fita simples, as quais deixam sequências palindrômicas curtas na junção (os nucleotídeos P) se essas extremidades forem religadas sem nenhuma atividade extra de exonuclease.

Nos rearranjos dos genes de cadeia pesada e em alguns rearranjos dos genes de cadeia leve humana, entretanto, **nucleotídeos N** são adicionados por um mecanismo bastante diferente antes que as extremidades sejam religadas. Os nucleotídeos N recebem essa denominação por não serem codificados pela fita molde. Eles são adicionados pela enzima TdT às extremidades da fita simples do DNA

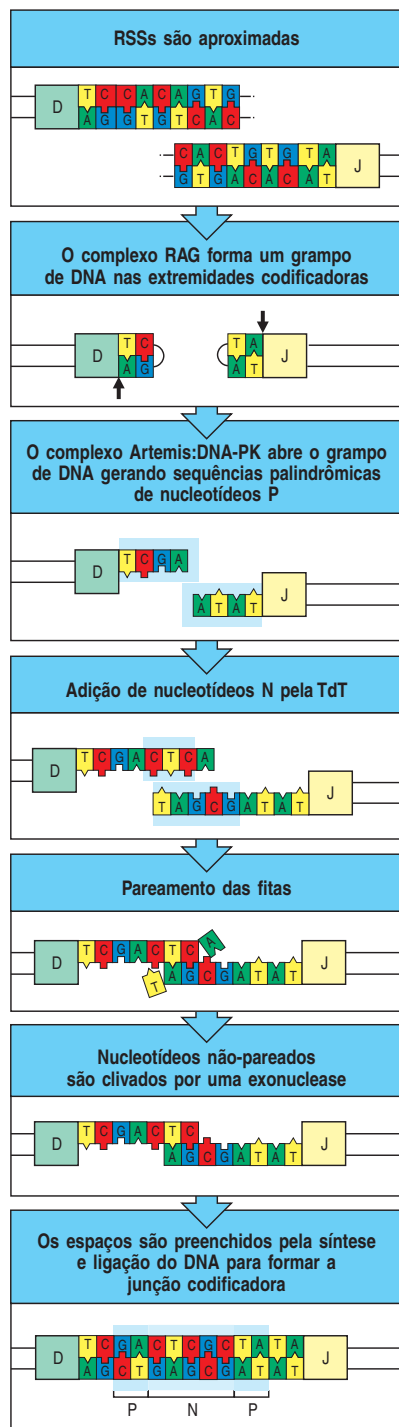


Figura 4.8 A introdução dos nucleotídeos N e P diversifica as junções entre os segmentos gênicos durante o rearranjo gênico das imunoglobulinas. O processo é ilustrado para o rearranjo D_H a J_H (primeiro quadro); entretanto, os mesmos passos ocorrem nos rearranjos V_H a D_H e V_L a J_L . Após a formação dos grampios (segundo quadros), as duas sequências heptaméricas são ligadas para formar a junção sinalizadora (não mostrado), ao passo que as proteínas Artemis-DNA-PK clivam o grampo de DNA em sítios aleatórios (indicados pelas setas), produzindo uma extremidade de DNA de fita simples (terceiro quadro). Dependendo do sítio de clivagem, esse DNA de fita simples pode conter nucleotídeos complementares na dupla fita de DNA e que, portanto, formam pequenas sequências palindrômicas, como TCGA e ATAT, indicadas pelas caixas sombreadas em azul no terceiro quadro. Tais segmentos de nucleotídeos que se originaram das fitas complementares são conhecidos com

nucleotídeos P. Por exemplo, a sequência GA no final do segmento D é complementar à sequência precedente TC. Onde a enzima transferase deoxinucleotídeo terminal (TdT) está presente, nucleotídeos são adicionados ao acaso nas extremidades dos segmentos de fita simples (quarto quadro) indicado pela região sombreada que envolve esses nucleotídeos não-moldes ou nucleotídeos N. As duas extremidades de fita simples então pareiam (quinto quadro). A exonuclease elimina os nucleotídeos não-pareados (sexto quadro) e repara a junção codificadora pela síntese e ligação do DNA (quadro inferior), deixando os nucleotídeos P e N presentes no final da junção codificadora (indicado pelo sombreado azul claro). O fato de a inserção dos nucleotídeos P e N ocorrer ao acaso torna a região P-N ímpar e um valioso marcador para o acompanhamento de um clone de célula B individual durante seu desenvolvimento, por exemplo, para estudos de hipermutação somática (ver Figura 4.25).

codificante após a clivagem do grampo. Após a adição de até 20 nucleotídeos, os dois segmentos de fita simples formam pares de bases complementares. Enzimas de reparo retiram qualquer base não-pareada, sintetizando um DNA complementar para preencher os espaços de fita simples restantes e ligam o novo DNA à região palindrômica (ver Figura 4.8). A enzima TdT é expressa a máximo durante o período de desenvolvimento das células B quando os genes de cadeia pesada estão sendo unidos e, assim, os nucleotídeos N são comuns nas junções V-D e D-J. Os nucleotídeos N são menos frequentes nos genes de cadeia leve, os quais sofrem rearranjos após o rearranjo dos genes de cadeia pesada (ver Capítulo 7).

Nucleotídeos podem também ser deletados nas junções dos segmentos gênicos. Isso é executado por exonuclease ainda não-identificada. Assim, o CDR3 de cadeia pesada pode ser menor do que o menor dos segmentos D. Em algumas ocasiões, é difícil, se não impossível, reconhecer um segmento D que contribuiu para a formação do CDR3 devido à excisão da maioria de seus nucleotídeos. Deleções também podem apagar os vestígios de nucleotídeos P palindrômicos introduzidos no momento da abertura do grampo. Por essa razão, muitas junções V(D)J completas não mostram evidências óbvias de nucleotídeos P. Como o número total de nucleotídeos adicionados por esse processo é casual, eles frequentemente rompem a fase de leitura da sequência codificadora após a junção. Tais alterações de fase darão origem a uma proteína não-funcional, sendo que os rearranjos do DNA que levam a essas mudanças são conhecidos como **rearranjos não-produtivos**. Como aproximadamente dois em três rearranjos serão não-produtivos, muitos progenitores de células B não são bem-sucedidas na produção de moléculas de imunoglobulinas funcionais, e, portanto, nunca se tornarão células B maduras. Assim, a diversidade juncional é alcançada às custas de uma perda considerável de células. Discutiremos isso adiante no Capítulo 7.

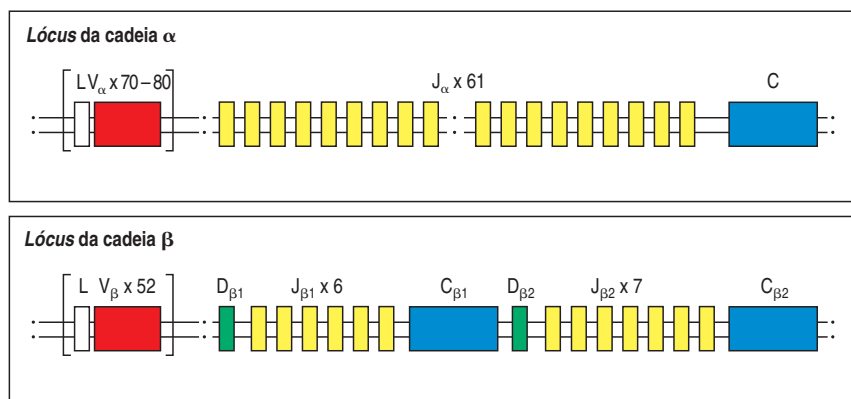
Resumo

A extraordinária diversidade do repertório de imunoglobulinas é obtida de várias maneiras. Talvez o fator mais importante que possibilita essa diversidade é que as regiões V são codificadas por segmentos gênicos separados (segmentos gênicos V, D e J), os quais são unidos por um processo de recombinação somática (recombinação V(D)J) para formar um éxon completo da região V. Muitos segmentos gênicos diferentes estão presentes no genoma de um indivíduo proporcionando uma fonte hereditária de diversidade que esse mecanismo combinatório pode usar. Recombinases singulares específicas de linfócitos, as proteínas RAG são absolutamente necessárias para catalisar o processo de rearranjo, e a evolução das proteínas RAG coincide com o surgimento do sistema imune adaptativo nos vertebrados modernos. Uma outra fração substancial da diversidade funcional das imunoglobulinas vem dos próprios processos de junção. A variabilidade nas junções entre os segmentos gênicos é produzida pela inserção ao acaso de nucleotídeos P e N e por deleção de um número variável de nucleotídeos nas extremidades de alguns segmentos. A associação de diferentes regiões V de cadeia leve e pesada para formar o sítio de ligação do antígeno de uma molécula de imunoglobulina contribui para aumentar a diversidade. A combinação de todas essas fontes de diversidade cria um vasto repertório primário de especificidades de anticorpos. Mudanças adicionais nas regiões V rearranjadas, introduzidas por hipermutação somática (discutida posteriormente neste capítulo), adiciona maior diversidade a esse repertório primário.

Rearranjo gênico dos receptores de células T

O mecanismo pelo qual são gerados os receptores de antígenos de células B é um poderoso meio de criar diversidade. Não é surpreendente que os receptores de

Figura 4.9 Organização dos *loci* α e β do receptor das células T na linhagem germinal humana. O arranjo dos segmentos gênicos assemelha-se ao das imunoglobulinas, com segmentos gênicos separados variáveis (V), de diversidade (D), de junção (J) e constantes (C). O *locus* TCR α (cromossoma 14) consiste em 70-80 segmentos gênicos V α , cada um precedido por um éxon codificando uma sequência líder (L). Não se sabe com exatidão quantos desses segmentos V α são funcionais. Um agrupamento de cerca de 61 segmentos gênicos J α se localiza a uma distância considerável dos segmentos gênicos V α . O segmento gênico J α é seguido por um único gene C, o qual contém éxons separados para os domínios constante e flexível e um único éxon codificando as regiões transmembrânica e citoplasmática (não mostrado). O *locus* TCR β (cromossoma 7) tem uma organização diferente, com um agrupamento de cerca de 52 genes V β funcionais, distante de dois grupos separados, cada um contendo um único segmento gênico D, junto com seis ou sete segmentos gênicos J e um único segmento gênico C. Cada gene C do TCR β possui éxons separados que codificam as regiões constante, flexível, transmembrana e citoplasmática (não apresentado). O *locus* TCR α é interrompido entre os segmentos gênicos J e V por um outro *locus* de receptor de células T, o TCR δ (não apresentado aqui; ver Figura 4.14).



antígeno das células T possuam semelhanças estruturais com imunoglobulinas e são gerados por esse mesmo mecanismo. Nesta parte do capítulo, descreveremos a organização dos *loci* dos receptores de células T e a geração dos genes para as cadeias individuais desses receptores.

4-9 Segmentos gênicos dos receptores de células T estão organizados de modo similar aos segmentos gênicos das imunoglobulinas e são rearranjados pelas mesmas enzimas

Como as cadeias leve e pesada das imunoglobulinas, cada cadeia α e β dos receptores de células T consiste em uma região aminoterminal variável (V) e uma região constante (C) (ver Seção 3-10). A organização dos *loci* TCR α e TCR β é mostrada na Figura 4.9. A organização dos segmentos gênicos é, em geral, homóloga à dos segmentos gênicos de imunoglobulinas (ver as Seções 4-2 e 4-3). O *locus* TCR α , como o das cadeias leves de imunoglobulinas, contém segmentos gênicos V e J (V α e J α). O *locus* do TCR α , tal como os de cadeias pesadas das imunoglobulinas, contém os segmentos gênicos D em adição aos segmentos gênicos V β e J β . Os segmentos gênicos dos receptores de células T sofrem rearranjo durante o desenvolvimento das células T para formar um éxon completo do domínio V (Figura 4.10). O rearranjo dos genes do receptor de células T ocorre no timo; a ordem e a regulação dos rearranjos serão tratadas em detalhes no capítulo 7. Essencialmente, os mecanismos de rearranjo gênico são semelhantes entre células B e T. Os segmentos gênicos dos receptores de células T são flanqueados por espaçadores de 12 pb e 23 pb das sequências de sinais de recombinação (RSSs) que são homólogas àquelas que flanqueiam os segmentos gênicos das imunoglobulinas (Figura 4-11 e ver Seção 4-4) e são reconhecidas pelas mesmas enzimas. Os DNAs circulares que surgem a partir do rearranjo gênico (ver Figura 4.6) são conhecidos como círculos de excisão do receptor de célula T (TRECs) e são utilizados como marcadores de células T recentemente emigradas do timo. Todos os defeitos nos genes que controlam a recombinação V(D)J afetam igualmente as células T e B, e animais portadores desses defeitos gênicos não possuem linfócitos funcionais (ver Seção 4-5). Uma outra característica compartilhada entre o rearranjo gênico das imunoglobulinas e dos receptores de células T é a presença dos nucleotídeos P e N nas junções entre os segmentos gênicos V, D e J dos genes rearranjados do TCR β . Nas células T, os nucleotídeos P e N são também adicionados entre os segmentos V e J de todos os genes rearranjados do TCR α , ao passo que apenas cerca de metade das uniões dos segmentos V e J dos genes de cadeias leves de imunoglobulinas são modificados pela adição de nucleotídeos N, e essas, frequentemente, também não recebem adição de nucleotídeos P (ver Figura 4.12 e Seção 4-8).

As principais diferenças entre os genes de imunoglobulinas e aqueles que codificam os receptores de células T refletem o fato de que todas as funções efetoras das células B dependem dos anticorpos secretados, cujos diferentes isotipos de

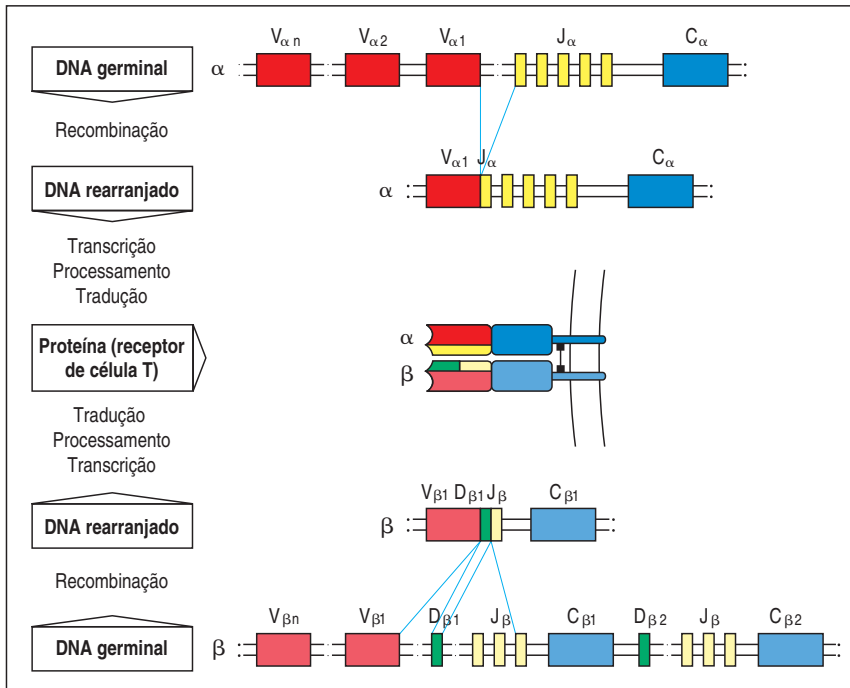


Figura 4.10 Rearranjo e expressão dos genes de cadeias α e β do receptor de célula T. Os genes de cadeias α e β do receptor de célula T são compostos de segmentos discretos, unidos por recombinação somática durante o desenvolvimento da célula T. Os genes das cadeias α e β funcionais são produzidos do mesmo modo que são criados os genes das imunoglobulinas completas. Para a cadeia α , um segmento gênico V_α se rearranja a um segmento J_α , a fim de criar um éxon funcional V. A transcrição e o processamento do éxon VJ_α ao C_α geram o mRNA, que é traduzido para formar a proteína TCR de cadeia α . Para as cadeias β (parte inferior da figura), como no caso das cadeias pesadas de imunoglobulinas, o domínio variável é codificado em três segmentos gênicos, V_β , D_β e J_β . A redistribuição desses segmentos gera um éxon funcional que é transcrito e processado para juntar VDJ_β ao C_β , e o mRNA resultante é traduzido para formar a proteína da cadeia β do receptor de célula T. As cadeias α e β formam um par logo depois de sua biossíntese, a fim de produzir o receptor heterodímero $\alpha:\beta$ da célula T. Nem todos os segmentos J e as sequências-líder que precedem cada segmento gênico são apresentados.

regiões C de cadeia pesada ativam mecanismos efetores distintos. As funções efetoras das células T, por outro lado, depende do contato célula-célula e não são mediadas diretamente pelo receptor de células T, os quais servem apenas para o reconhecimento antigênico. Assim, as regiões C dos *loci* do TCR α e TCR β são muito mais simples do que as do *locus* de cadeia pesada das imunoglobulinas. Há apenas um gene C_α e, embora existam dois genes C_β , eles são muito semelhantes, e não se conhece a diferença funcional entre os seus produtos. Os genes de região C dos receptores de células T codificam somente polipeptídeos transmembrana.

4-10 Os receptores de células T concentram sua diversidade na terceira região hipervariável

A estrutura tridimensional do sítio de reconhecimento do antígeno de um receptor de célula T é semelhante a uma molécula de anticorpo (ver Seções 3-11 e 3-7, respectivamente). Em um anticorpo, o centro do sítio de ligação do antígeno é formado pelos CDR3s das cadeias α e β do receptor de células T, para as quais contribuem os segmentos gênicos D e J, também formam o centro do sítio de ligação do antígeno de um receptor de célula T, ao passo que a periferia desse local consistirá

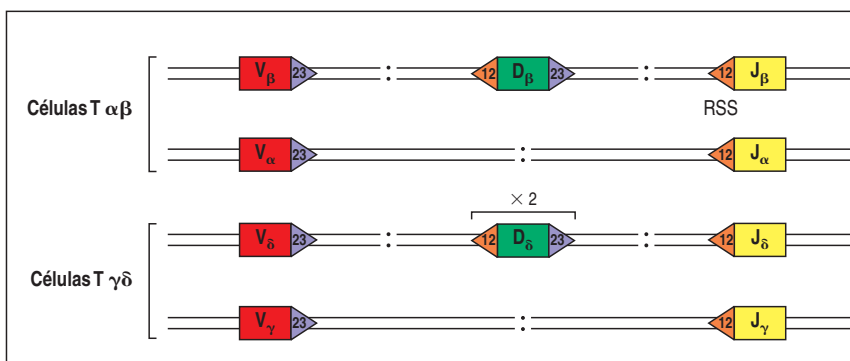


Figura 4.11 Sequência sinal de recombinação que flanqueia os segmentos gênicos do receptor de células T. Como nos *loci* gênicos das imunoglobulinas (ver Figura 4.5), cada segmento gênico dos *loci* TCR α e TCR β é flanqueado por sequências sinais de recombinação (RSSs) heptâmero-espaçador-nonâmero. Os motivos RSS contendo espaçadores de 12 pb estão aqui descritos como cabeças de setas laranças, e aqueles contendo espaçadores de 23 pb, em roxo. A ligação dos segmentos gênicos quase sempre segue a regra 12/23. Devido à disposição do heptâmero e do nonâmero na RSS nos *loci* do TCR β e TCR δ , a ligação direta do V_β ao J_β é, em princípio, permitida pela regra 12/13 (diferente do gene de cadeia pesada de imunoglobulina), embora isso ocorra raramente devido a outros tipos de regulação.

Figura 4.12 Números dos segmentos gênicos do receptor de célula T e suas fontes de diversidade em comparação aos de imunoglobulinas no homem. Note que somente cerca da metade das cadeias κ humanas contém nucleotídeos N. A hipermutação somática como fonte de diversidade das imunoglobulinas não está incluída nesta figura.

Elemento	Imunoglobulina		Receptores de células T $\alpha:\beta$	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Segmentos variáveis (V)	40	70	52	~70
Segmentos de diversidade (D)	25	0	2	0
Segmentos D lidos em três fases	Raramente	–	Frequentemente	–
Segmentos de junção (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Junções com nucleotídeos N e P	2	50% das junções	2	1
Número de pares de genes V	$1,9 \times 10^6$		$5,8 \times 10^6$	
Diversidade juncional	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Diversidade total	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

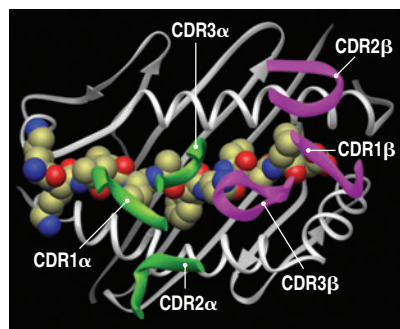


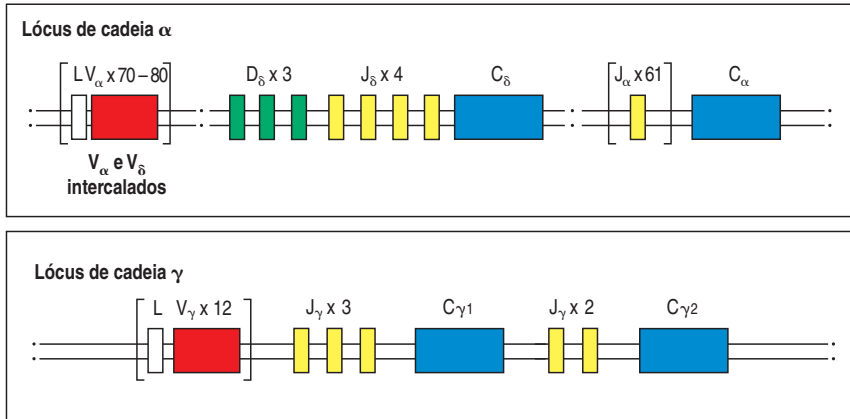
Figura 4.13 As porções mais variáveis dos receptores de células T interagem com o peptídeo ligado a uma molécula do MHC. As posições das alças CDR de um receptor de célula T são mostradas, nesta figura, como tubos coloridos sobrepostos ao complexo peptídeo:MHC (cinza). As alças CDR1 das cadeias α e β do TCR são mostradas em azul claro e azul escuro, respectivamente. As alças CDR2 são mostradas em castanho claro e amarelo, e as alças CDR3 são mostradas em vermelho claro e escuro. As alças CDR3 situam-se no centro da interface entre o TCR e o complexo peptídeo:MHC e fazem contato direto com o peptídeo antigênico.

nas alças CDR1 e CDR2, as quais são codificadas nos segmentos gênicos V da linha germinal para as cadeias α e β . A extensão e o padrão de variabilidade do receptor de células T e de imunoglobulinas refletem a natureza distinta de seus ligantes. Enquanto o sítio de ligação do antígeno das imunoglobulinas deve estar de acordo com a superfície de uma infinidade de diferentes antígenos, e por isso existe em grande variedade de formas e propriedades químicas, o ligante das principais classes de receptores de células T humanos ($\alpha:\beta$) é sempre um peptídeo ligado a uma molécula do MHC. Como um grupo, os sítios de reconhecimento do antígeno dos receptores de células T devem ter uma forma menos variada, com maior variabilidade focada no peptídeo antigênico ligado ocupando o centro da superfície em contato com o receptor. De fato, as alças menos variáveis do CDR1 e CDR2 do receptor de células T farão contato, principalmente, com regiões da molécula do MHC menos variável do ligante, enquanto as regiões CDR3, altamente variáveis, farão contato principalmente com o componente peptídico singular (Figura 4.13).

A diversidade estrutural dos receptores de células T é atribuída, principalmente, à diversidade combinatória e juncional produzida durante o processo de rearranjo gênico. Pode-se observar na Figura 4.12 que grande parte da variabilidade das cadeias dos receptores de células T está localizada nas regiões juncionais codificadas pelos segmentos gênicos V, D e J e modificadas pelos nucleotídeos P e N. O locus do TCR α possui muito mais segmentos gênicos J do que qualquer um dos loci de cadeia leve de imunoglobulina. No homem, 61 segmentos gênicos J α estão distribuídos em cerca de 80 kb de DNA, ao passo que os loci de cadeias leves de imunoglobulina possuem, no máximo, apenas cinco segmentos gênicos J (ver Figura 4.12). Devido à grande quantidade de segmentos gênicos J presentes no locus do TCR α , a variabilidade gerada nessa região é ainda maior nos receptores de células T do que nas imunoglobulinas. Assim, grande parte da diversidade encontra-se nas alças CDR3 que contêm a região juncional e forma o centro do sítio de ligação do antígeno.

4-11 Receptores de células T $\gamma:\delta$ são também gerados por rearranjo gênico

Uma minoria de células T possui receptores de células T formados por cadeias γ e δ (ver Seção 3-19). A organização do loci do TCR γ e TCR δ (Figura 4.14) lembra à



do *loci* do TCR γ e TCR δ , embora haja algumas diferenças importantes. O grupo de segmentos gênicos que codificam a cadeia δ se encontra inteiramente no complexo TCR α entre os segmentos gênicos V_α e J_α . Os genes V_δ estão dispersos dentro dos genes V_α mas localizados principalmente na região 3'. Devido ao fato de todos os genes V_α estarem orientados de modo que o rearranjo vai eliminar o DNA interveniente, qualquer rearranjo no lócus α resulta na perda do lócus δ (Figura 4-15). Há muito menos segmentos gênicos V nos *loci* TCR γ e TCR δ do que nos *loci* TCR α e TCR β do receptor de célula T ou em qualquer *loci* de imunoglobulina. O aumento da variabilidade juncional nas cadeias δ pode compensar pelo pequeno número de segmentos gênicos V e tem o efeito de concentrar quase toda a variabilidade do receptor $\gamma:\delta$ na região da junção. Como vimos, os aminoácidos codificados pela região juncional localizam-se no centro do sítio de ligação do receptor de célula T.

As células T que possuem receptores $\gamma:\delta$ são uma linhagem distinta de células T, cujas funções ainda não estão bem claras. Os ligantes para esses receptores também são, em sua maioria, desconhecidos. Alguns desses receptores de células T $\gamma:\delta$ parecem ser capazes de reconhecer antígenos diretamente, como os anticorpos, sem a necessidade de apresentação de peptídeos antigênicos pelas moléculas do MHC ou processamento do antígeno. Análises detalhadas das regiões V rearranjadas dos receptores de células T $\gamma:\delta$ mostram que elas se assemelham às regiões V das moléculas de anticorpos mais do que aos próprios receptores de células T $\alpha:\beta$.

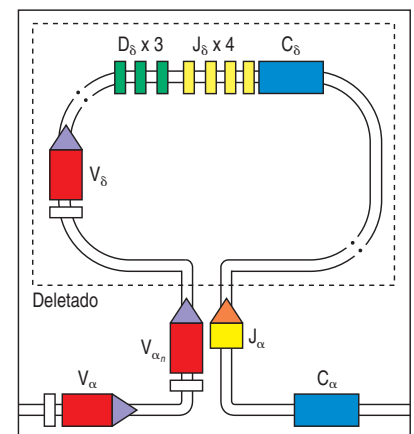
Resumo

Os receptores de células T são estruturalmente similares às imunoglobulinas e são codificados por genes homólogos. Os genes dos receptores de células T são reunidos por recombinação somática de grupos de segmentos gênicos, da mesma maneira como ocorre nos genes das imunoglobulinas. Entretanto, a diversidade é distribuída diferentemente nas imunoglobulinas e nos receptores de células T. Os *loci* dos receptores de células T possuem aproximadamente o mesmo número de segmentos gênicos V, mas mais segmentos J, e existe maior diversificação nas junções entre os segmentos gênicos durante o rearranjo gênico. Além disso, não há evidência de que os receptores de células T possam diversificar seus genes V após o rearranjo por meio de hipermutações somáticas. Isso leva a um receptor de

Figura 4.15 A deleção do lócus TCR δ é induzida pelo rearranjo de um segmento gênico V_α a J_α . O lócus do TCR δ está totalmente localizado na região cromossômica que contém o lócus TCR α . Quando qualquer região V na região V_α/V_δ rearranja com qual-

quer segmento J_α , a região interveniente e o lócus V_δ inteiro é deletado. Assim, o rearranjo V_α impede qualquer expressão de um gene V_δ e evita o desenvolvimento de uma linhagem da via $\gamma:\delta$.

Figura 4.14 Organização dos *loci* de cadeias γ e δ do receptor de célula T humano. Os *loci* TCR γ e TCR δ , como os *loci* TCR α e TCR β , possuem discretos segmentos gênicos V, D, J e genes C. Singularmente, o lócus que codifica a cadeia δ se localiza inteiramente dentro do lócus da cadeia α . Existem três segmentos gênicos D_δ , quatro segmentos gênicos J_δ e um único gene C_δ que se localiza entre o agrupamento de segmentos gênicos V_α e J_α . Há dois segmentos gênicos V_δ localizados próximos ao gene C_δ , um logo antes da região D e um na orientação invertida logo após o gene C (não apresentado). Além disso, há seis segmentos gênicos V_δ intercalados entre os segmentos gênicos V_α . Cinco deles são compartilhados com o V_δ e podem ser usados por qualquer *loci*, e um é exclusivo do lócus δ . O lócus TCR γ humano se assemelha ao lócus TCR β , com dois genes C, cada um com seus próprios segmentos J. Os genes γ de camundongo (não apresentados) têm uma organização mais complexa, e há três agrupamentos funcionais de segmentos gênicos γ , cada um contendo segmentos gênicos V e J e um gene C. O rearranjo dos *loci* γ e δ prossegue como para os outros *loci* do receptor de célula T, com a exceção de que, durante o rearranjo da cadeia TCR δ , os dois segmentos D podem ser usados no mesmo gene. A utilização dos dois segmentos D aumenta muito a variabilidade da cadeia δ , principalmente porque nucleotídeos extras da região N podem ser adicionados na junção entre os dois segmentos gênicos D, assim como nas junções V-D e D-J.



células T no qual a maior diversidade está localizada na parte central do receptor, que no caso dos receptores de células T $\alpha:\beta$, entra em contato com o fragmento do peptídeo ligado. A maioria da diversidade entre os receptores de células T $\gamma:\delta$ está também no CDR3, mas de que forma isso afeta a ligação do ligante, no entanto, ainda não está claro, pois as células T $\gamma:\delta$ reconhecem diretamente ligantes pouco caracterizados, que em alguns casos são independentes das moléculas do MHC.

Variação estrutural nas regiões constantes das imunoglobulinas

Até o momento, neste capítulo, temos focalizado na variação estrutural dos receptores de antígeno resultante da reunião das regiões V. Agora veremos a região C. As regiões C dos receptores de células T não possuem um propósito funcional, além de sustentar as regiões V e ancorar a molécula na membrana. Por outro lado, as imunoglobulinas podem ser produzidas tanto como receptores transmembrana como anticorpos secretados, e os domínios C dos anticorpos são cruciais para suas funções efetoras diversas.

As imunoglobulinas são constituídas por várias classe diferentes, as quais são distinguidas por sua cadeia pesada. Diferentes cadeias pesadas são produzidas em um determinado clone de células B pela ligação de diferentes regiões C de cadeia pesada (C_H) ao gene V_H rearranjado. Assim, todas as classes de imunoglobulinas produzidas por um clone de células B possuem a mesma região V. No locus de cadeias pesadas, as diferentes regiões C são codificadas em genes separados localizados após os segmentos da região V. Inicialmente, as células B virgens usam somente os primeiros dois genes, o C_μ e o C_δ , os quais são expressos juntamente com uma sequência de região V já unida associada a eles para produzir IgM ou IgD de transmembrana na superfície das células B virgens. Durante uma resposta de anticorpos, as células B ativadas podem passar a expressar um gene C_H diferente do C_μ e C_δ por um processo de recombinação somática conhecido como troca de classe. Juntamente com outros mecanismos que diversificam ainda mais as imunoglobulinas, a troca de classe será discutida na última parte deste capítulo. Diferentemente das regiões C de cadeia pesada, as regiões C de cadeia leve (C_L) não proporcionam função efetora específica, além da ligação estrutural para as regiões V, não sofrem troca de classe e parece não possuírem diferenças funcionais entre as cadeias leves λ e κ .

Nesta parte do capítulo, consideraremos as características estruturais que distinguem as regiões C_H dos anticorpos das cinco principais classes, e discutiremos algumas de suas propriedades especiais. As funções das diferentes classes de anticorpo serão consideradas com maiores detalhes no Capítulo 9. Também explicaremos como o mesmo gene de anticorpo pode produzir uma imunoglobulina de membrana e uma imunoglobulina secretada pelo processamento alternativo do mRNA.

4-12 Diferentes classes de imunoglobulinas são distinguidas pela estrutura de suas regiões constantes de cadeia pesada

As cinco principais classes de imunoglobulinas são IgM, IgD, IgG, IgE e IgA e todas podem ocorrer como receptores de antígeno transmembrana ou como anticorpos secretados. Em seres humanos, anticorpos IgG podem ser subdivididos em quatro subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), ao passo que os anticorpos IgA são encontrados como duas subclasses (IgA1 e IgA2). As subclasses IgG no homem são nomeadas na ordem de abundância no soro, sendo a IgG1 a mais abundante. As diferentes cadeias pesadas que definem essas classes são conhecidas como isotipos e são

designadas pelas letras minúsculas do alfabeto grego μ , δ , γ , ε e α , como mostra a Figura 4.16, que também descreve as principais propriedades físicas e funcionais das diferentes classes de anticorpos humanos. A IgM adquire a forma de pentâmero no soro, o que a leva a ter um alto peso molecular. A IgA secretada pode ocorrer como monômero ou dímero. Diferenças na sequência entre as cadeias pesadas de imunoglobulinas fazem com que os vários isotipos sejam diferentes com respeito a várias características. Estas incluem o número e a localização das pontes dissulfídricas intercadeias, o numero de moléculas de oligossacarídeos ligadas, o número de domínios C e o tamanho da região da dobradiça (Figura 4.17). As cadeias pesadas de IgM e IgE contém um domínio C extra que substitui a região da dobradiça encontrada nas cadeias γ , δ e α . A ausência da região da dobradiça nas moléculas de IgM e IgE não implica falta de flexibilidade; micrografias eletrônicas de moléculas de IgM unidas a ligantes mostram que os braços Fab podem flexionar-se em relação à porção Fc. Entretanto, tal diferença na estrutura pode ter consequências funcionais ainda não caracterizadas. Diferentes isotipos e subtipos também diferem na habilidade de exercer várias funções efetoras, como será descrito mais adiante. As propriedades distintas das diferentes regiões C são codificadas por diferentes genes C_H de imunoglobulinas que estão presentes em um agrupamento localizado no final 3' dos segmentos J_H . Descreveremos o processo de rearranjo pelo qual as regiões V se tornam associadas a diferentes genes C_H na Seção 4-20.

4-13 As regiões constantes conferem especialização funcional ao anticorpo

Os anticorpos protegem o organismo de diversas maneiras. Em alguns casos, a ligação do anticorpo ao antígeno é suficiente. Por exemplo, ao ligar-se fortemente a uma toxina ou vírus, um anticorpo pode evitar que eles reconheçam seu receptor em uma célula hospedeira (ver Figura 1.24). As regiões V dos anticorpos são suficientes para essa atividade. Entretanto, a região C é essencial para recrutar

	Imunoglobulina								
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Cadeia pesada	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	μ	α_1	α_2	δ	ϵ
Peso molecular (kDa)	146	146	165	146	970	160	160	184	188
Nível sérico (média em adulto mg mL ⁻¹)	9	3	1	0,5	1,5	3,0	0,5	0,03	5×10^{-5}
Meia-vida sérica (dias)	21	20	7	21	10	6	6	3	2
Via clássica de ativação do complemento	++	+	+++	—	++++	—	—	—	—
Via alternativa de ativação do complemento	—	—	—	—	—	+	—	—	—
Transferência placentária	+++	+	++	—+	—	—	—	—	—
Ligação aos receptores de macrófagos e fagócitos	+	—	+	—+	—	+	+	—	+
Ligação de alta afinidade a mastócitos e basófilos	—	—	—	—	—	—	—	—	+++
Reatividade com a proteína A estafilocócica	+	+	—+	+	—	—	—	—	—

Figura 4.16 As propriedades físicas dos isotipos das imunoglobulinas humanas. A IgM é assim chamada devido ao seu tamanho: embora a IgM monomérica tenha somente 190 kDa, ela normalmente forma pentâmeros, conhecidos como macroglobulinas (daí o M), de grande peso molecular (ver Figura 4.20). A IgA dimeriza para gerar um peso molecular de aproximadamente 390 kDa nas secreções. O anticorpo IgE é associado à hipersensibilidade do tipo imediata. Quando fixada a mastócitos tissulares, a IgE tem uma meia-vida muito mais longa do que sua meia-vida no plasma mostrada aqui.

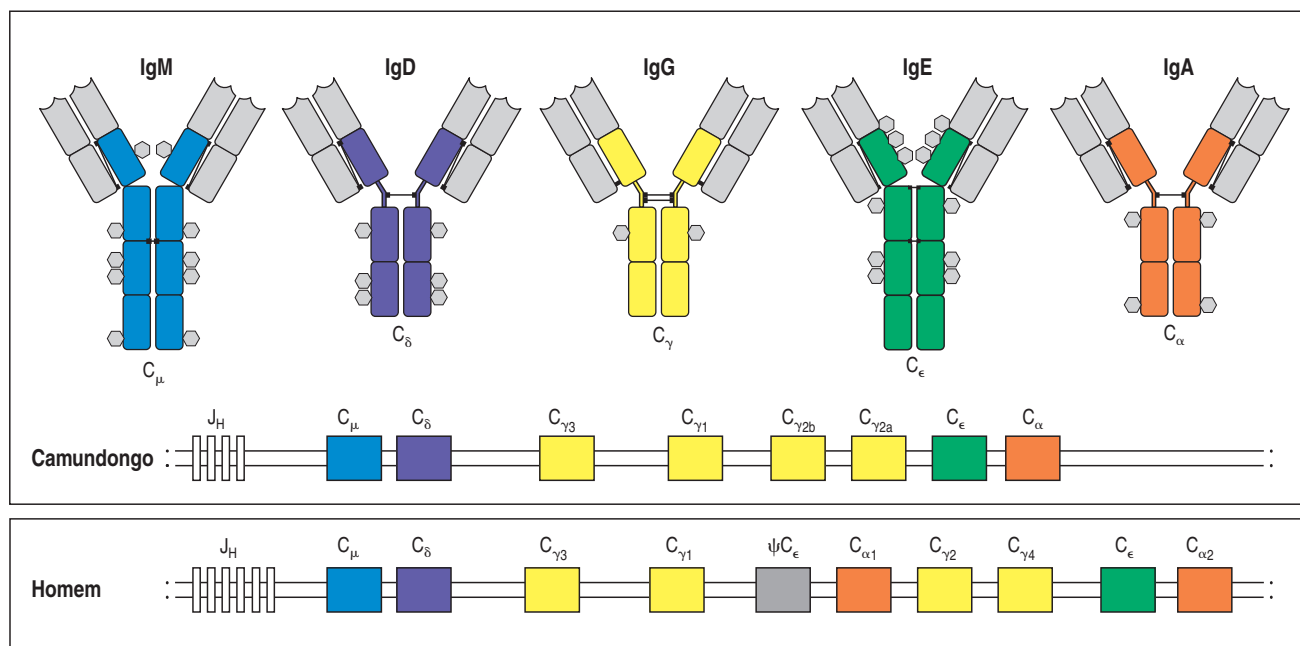


Figura 4.17 Os isotipos de imunoglobulinas são codificados por um agrupamento de genes de região C de cadeia pesada de imunoglobulinas. A estrutura geral dos principais isotipos de imunoglobulinas (quadro superior) e seus domínios indicados como retângulos. Esses são codificados por genes de região C de cadeia pesada, organizados em um agrupamento tanto em camundongos como no homem (quadro inferior). A região constante de cada isotipo de cadeia pesada está indicada pela mesma cor do segmento gênico da região C que o codifica. Tanto IgM como IgE não possuem a região da dobradiça, mas cada uma contém um domínio extra de cadeia pesada. Observe as diferenças no número e na localização das pontes dissulfídicas (linhas pretas) unindo as cadeias. Os isotipos também diferem na distribuição dos grupos de carboidratos N ligados, como mostram os hexágonos. No homem, o agrupamento mostra evidência da duplicação evolutiva de uma unidade consistindo em dois genes γ , um gene ϵ e um gene α . Um dos genes ϵ tornou-se inativo e é, agora, um pseudogene (ψ); assim, somente um subtipo de IgE é expresso. Por motivos de simplificação, outros pseudogenes não são ilustrados, e os detalhes dos éxons dentro de cada gene C não são apresentados. As classes de imunoglobulinas encontradas em camundongos são chamadas de IgM, IgD, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgA e IgE.

ajuda de outras células e moléculas para destruir e remover os patógenos ao qual o anticorpo se ligou.

As regiões C (porções Fc) de um anticorpo conferem à molécula três funções efetoras principais. Primeiro, as porções Fc de determinados isotipos são reconhecidas por **receptores Fc** especializados expressos pelas células imunes efetoras. Os receptores Fc γ presentes na superfície de células fagocíticas, como macrófagos e neutrófilos, ligam-se às porções Fc dos anticorpos IgG1 e IgG3, facilitando a fagocitose de patógenos recobertos com esses anticorpos. A porção Fc da IgE liga-se ao receptor Fc ϵ de alta afinidade dos mastócitos, dos basófilos e dos eosinófilos ativados, permitindo que essas células respondam à ligação de antígenos específicos pela liberação de mediadores inflamatórios. Segundo, as porções Fc do complexo antígeno-anticorpo podem ligar-se ao complemento (ver Figura 1.24) e iniciar a cascata do complemento, que ajuda a recrutar e ativar fagócitos; podem auxiliar os fagócitos a engolfar os micróbios e também destruir diretamente os patógenos. Terceiro, a porção Fc pode liberar anticorpos em locais onde eles não poderiam atingir sem o transporte ativo. Estes incluem as secreções mucosas, as lágrimas e o leite (IgA) e a circulação fetal por transferência a partir da mãe grávida (IgG). Em ambos os casos, a porção Fc do anticorpo se liga a um receptor específico e transporta ativamente a imunoglobulina para alcançar diferentes compartimentos do organismo.

O papel da porção Fc nessas funções efetoras pode ser demonstrado pelo estudo de imunoglobulinas que tiveram um ou outro domínio Fc clivado enzimaticamente (ver Seção 3-3) ou, mais recentemente, pela engenharia genética, que permite o mapeamento detalhado dos resíduos de aminoácidos da Fc que são necessários para funções específicas. Muitos microrganismos respondem ao potencial destrutivo da porção Fc desenvolvendo proteínas que também se ligam ou clivam os anticorpos evitando sua ação. Exemplos disso são a Proteína A e a Proteína G, produzidas pelo *Staphylococcus*, e a Proteína D, produzida pelo *Haemophilus*. Pesquisadores têm explorado essas proteínas para ajudar a mapear a Fc e os reagentes imunológicos (ver Apêndice I, Seção A-10). Nem todas as classes de imunoglobulinas possuem a mesma capacidade de exercer cada uma das funções efetoras. As diferentes propriedades funcionais de cada isotipo de cadeia pesada estão resumidas na Figura 4.16. Por exemplo, a IgG1 e IgG3 possuem maior afinidade do que a IgG2 para o tipo mais comum de receptor Fc.

4-14 Células B virgens maduras expressam tanto IgM quanto IgD na sua superfície

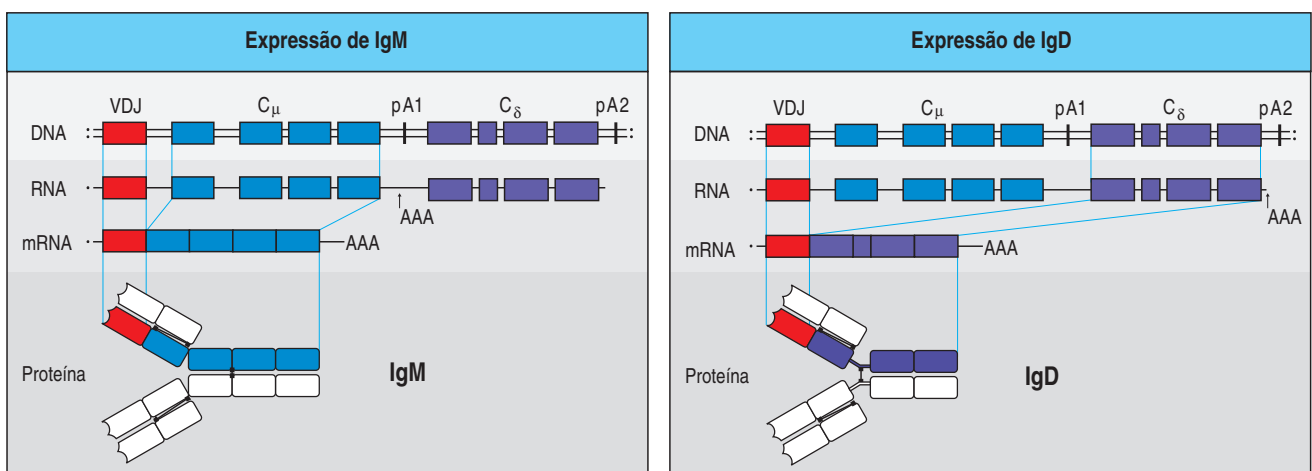
Os genes C_H das imunoglobulinas formam um grande conjunto, alcançando cerca de 200 kilobases (kb) na extremidade 3' do segmento gênico J_H (Figura 4.17). Cada gene C_H é dividido em vários éxons (não apresentados na figura), cada um correspondendo a um domínio específico da imunoglobulina na região C dobrada. O gene que codifica a região C da cadeia μ está próximo aos segmentos gênicos J_H e, portanto, próximo aos éxons da região V_H (éxon VDJ) após o rearranjo do DNA. Uma vez finalizado o rearranjo, um transcrito de cadeia pesada μ completo é produzido. Qualquer segmento gênico J_H remanescente entre o gene V reunido e o gene C_μ é removido durante o processamento do RNA para gerar o mRNA maduro. Cadeias pesadas μ são, portanto, as primeiras a serem expressas, e a IgM é a primeira imunoglobulina a ser produzida durante o desenvolvimento da célula B.

Imediatamente à 3' do gene μ , localiza-se o gene δ , que codifica a região C da cadeia pesada da IgD (ver Figura 4.17). A IgD é coexpressa com a IgM na superfície de quase todas as células B maduras, embora esse isotipo seja secretado somente em pequenas quantidades pelas células plasmáticas e sua função seja desconhecida. Na verdade, camundongos que não possuem os éxons C_δ parecem ter o sistema imune essencialmente normal. Células B expressando IgM e IgD não sofrem mudança de classe, o que acarreta, necessariamente, uma mudança irreversível no DNA. Em vez disso, essas células produzem um longo transcrito primário de mRNA que é diferencialmente clivado e processado para produzir uma de duas moléculas de mRNA distintas. Em uma dessas, o éxon VDJ é unido ao éxon C_μ para codificar uma cadeia pesada μ , e, em outra, o éxon VDJ é unido aos éxons C_δ para codificar uma cadeia pesada δ (Figura 4.18). O processamento do longo transcrito de mRNA é regulado durante o desenvolvimento, com as células B imaturas fazendo, em sua maioria, transcritos μ , e as células B maduras produzindo, em sua maioria, transcritos δ com alguns transcritos μ . Quando uma célula B é ativada, ela para a coexpressão de IgD junto com IgM, seja porque as sequências μ e δ foram removidas como consequência da troca de classe, seja em células plasmáticas secretoras de IgM, porque a transcrição a partir do promotor V_H não é suficientemente longa até o éxon C_δ .

4-15 As formas secretadas e transmembrana das imunoglobulinas são geradas de transcritos alternativos de cadeia pesada

Imunoglobulinas de todas as classes podem ser produzidas, seja como receptores ligados à membrana ou como anticorpos secretados. Todas as células B inicial-

Figura 4.18 A coexpressão de IgD e IgM é regulada pelo processamento do RNA. Em células B maduras, a transcrição iniciada no promotor V_H estende-se através dos éxons C_μ e C_δ . Esse longo transcrito primário é, então, processado por clivagem, poliadenilação (AAA) e processamento. A clivagem e a poliadenilação no sítio μ (pA1) e o processamento entre os éxons C_μ geram um mRNA que codifica a cadeia pesada μ (quadro à esquerda). A clivagem e a poliadenilação no sítio δ (pA2) e um padrão diferente de processamento que remove os éxons C_μ geram um mRNA que codifica a cadeia pesada δ (quadro à direita). Para simplificar, não apresentamos todos os éxons individuais da região C.



mente expressam a forma transmembrana de IgM; após o estímulo antigênico, uma parte de sua progênie diferencia-se em células plasmáticas produtoras de anticorpos IgM, ao passo que outras sofrem mudança de classe para expressar imunoglobulinas transmembrana de uma classe diferente seguido pela produção de anticorpos secretados de uma nova classe. As formas da membrana de todos as classes de imunoglobulinas são monoméricas, possuindo duas cadeias leves e duas cadeias pesadas. A IgM e a IgA polimerizam somente quando secretadas. Em sua forma ligada à membrana, a cadeia pesada de imunoglobulina possui um domínio transmembrana hidrofóbico, de aproximadamente 25 resíduos de aminoácidos na extremidade carboxiterminal, que a ancora à superfície do linfócito B. Esse domínio transmembrana está ausente na forma secretada, cuja região carboxiterminal é uma cauda secretora hidrofílica. As duas regiões carboxiterminais, das formas transmembrana e secretada da cadeia pesada da imunoglobulina, são codificadas por dois éxons diferentes, e a produção das duas formas é obtida pelo processamento alternativo do RNA (Figura 4.19). Os últimos dois éxons de cada gene C_H contêm as sequências que codificam as regiões secretadas e transmembrana, respectivamente. Se o transcrito primário é clivado e poliadenilado no sítio após esses éxons, a sequência codificadora da região carboxiterminal da forma secretada é removida por processamento, e a forma de superfície celular da imunoglobulina é produzida. Alternativamente, se o transcrito primário é clivado no sítio de poliadenilação, localizado antes dos dois últimos éxons, somente a molécula secretada pode ser produzida. Esse processamento diferencial de RNA é ilustrado para o gene C_{μ} na Figura 4.19, mas ocorre da mesma maneira em todos os isotipos. Nas células B ativadas que diferenciam se tornando células plasmáticas secretoras de anticorpos, a maioria dos transcritos é processado para expressar a forma secretada, ao invés da forma transmembrana, a qual pode ser qualquer isotipo de cadeia pesada expresso pela célula B.

4-16 IgM e IgA podem formar polímeros

Embora todas as moléculas de imunoglobulinas consistam em uma unidade básica formada por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, tanto IgM quanto IgA podem formar multímeros a partir dessas unidades básicas (Figura 4.20.) As regiões C da IgM e da IgA incluem um apêndice de 18 aminoácidos que contêm um resíduo de cisteína essencial à polimerização. Uma cadeia polipeptídica adicional isolada de 15 kDa – chamada de cadeia J – promove a polimerização pela sua ligação às cisteínas do apêndice, que é encontrado somente na forma secretada das cadeias μ e α . (Essa cadeia J não deve ser confundida com a região J da imunoglobulina codificada pelo segmento gênico J; ver Seção 4-2.) No caso da IgA, a polimerização é necessária ao transporte através do epitélio, como será discutido no Capítulo 9. As moléculas de IgM são encontradas como pentâmeros e, ocasionalmente, como hexâmeros (sem a cadeia J) no plasma, ao passo que a IgA é encontrada principalmente como um dímero nas secreções mucosas, mas como um monômero no plasma.

Acredita-se que a polimerização das imunoglobulinas seja importante na ligação do anticorpo a epítomos repetitivos. Uma molécula de anticorpo tem pelo menos dois sítios idênticos de ligação do antígeno, cada um com uma determinada afinidade, ou força de ligação para o antígeno (ver Apêndice I, Seção A-9). Se o anticorpo se liga a múltiplos epítomos idênticos no antígeno-alvo, ele dissocia somente quando todos os sítios dissociarem. A taxa de dissociação de todo anticorpo do antígeno será, portanto, mais lenta do que a taxa de dissociação para um único sítio de ligação. Assim, múltiplos sítios de ligação proporcionam ao anticorpo uma maior força total de ligação, ou **avidez**. Essa consideração é especialmente relevante para a IgM pentamérica, que tem 10 sítios de ligação com o antígeno. Os anticorpos IgM frequentemente reconhecem epítomos repetitivos, como os polis-

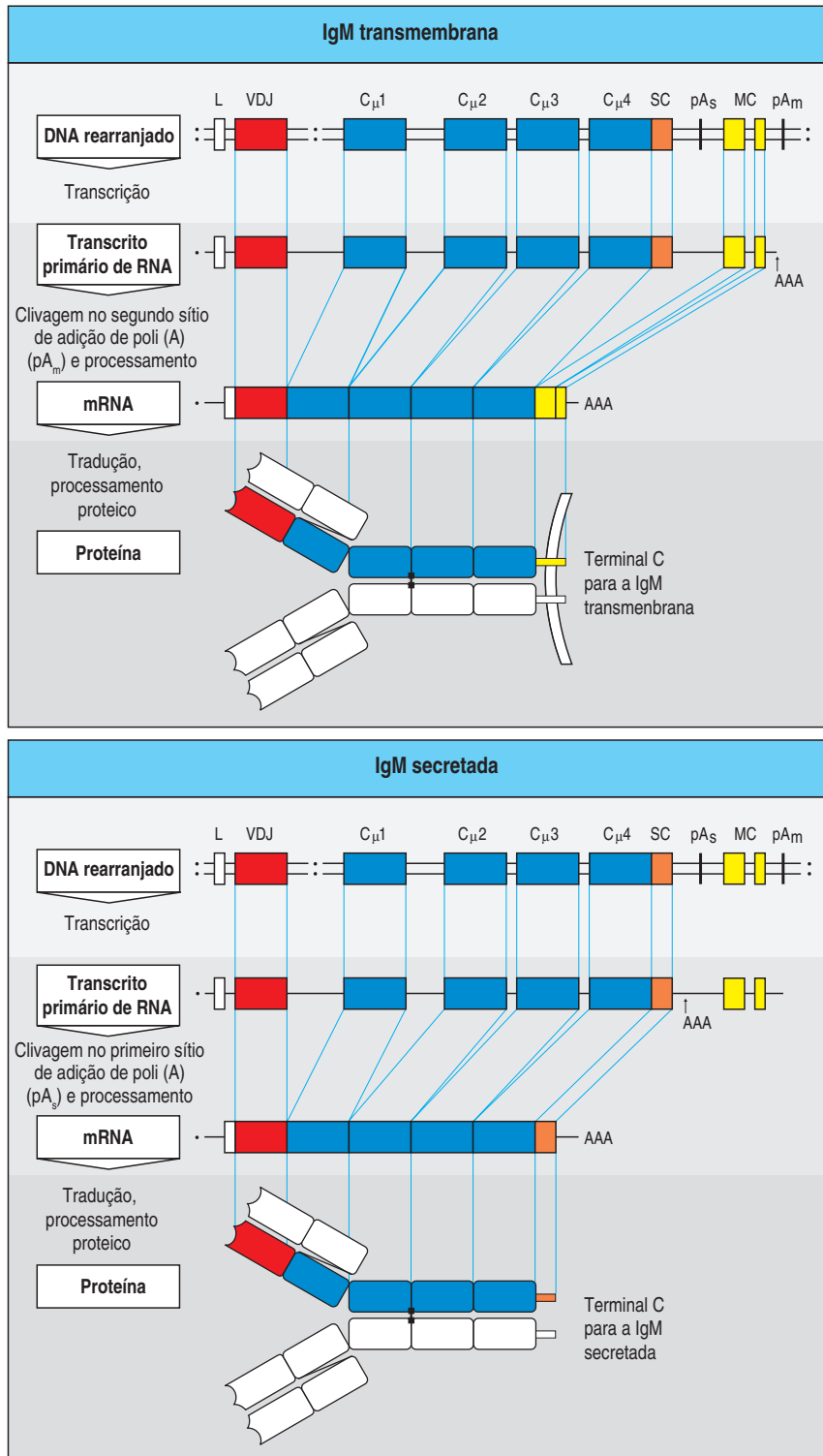
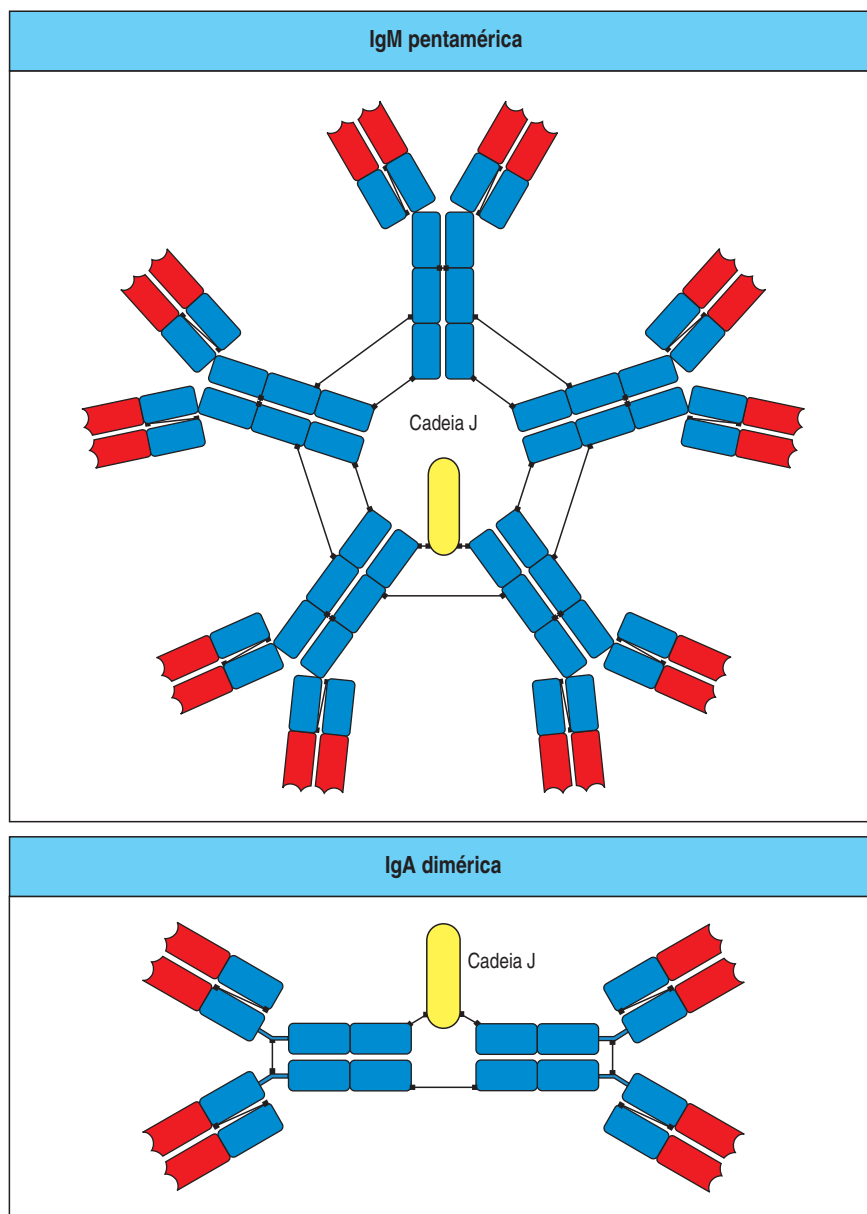
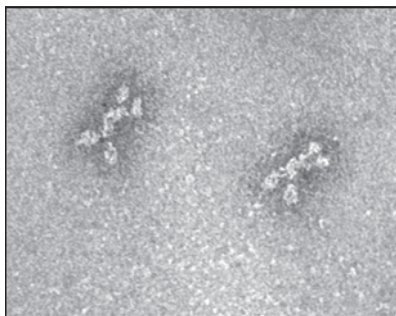
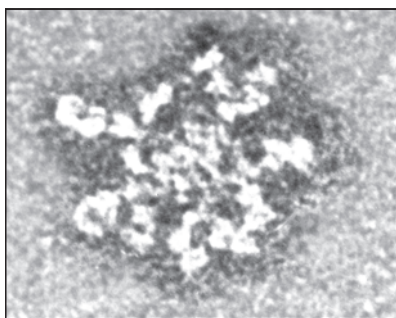


Figura 4.19 As formas transmembrana e secreta de imunoglobulinas derivam da mesma sequência de cadeia pesada por processamento alternativo do RNA. Cada gene C de cadeia pesada possui dois éxons (codificador da membrana (MC), amarelo) que codificam a região transmembrana e a cauda citoplasmática da forma transmembrana, e uma sequência SC (laranja) que codifica a região carboxiterminal da forma secreta. No caso da IgD, a sequência SC está presente em um éxon separado, mas, para outros isotipos, incluindo a IgM aqui ilustrada, as sequências SC são contíguas ao último éxon do domínio C. Os eventos que determinam se um RNA de cadeia pesada resultará em uma molécula secreta ou transmembrana ocorrem durante o processamento do transcrito primário. Cada gene C de cadeia pesada tem dois sítios de poliadenilação potenciais (indicados como pA_s e pA_m). No quadro superior, o transcrito é clivado e poliadenilado (AAA) no segundo sítio (pA_m). O processamento entre o sítio localizado entre o éxon C μ 4 e a sequência SC e um segundo sítio na extremidade 5' dos éxons MC resulta na remoção da sequência SC e junção dos éxons MC à sequência C μ 4. Isso gera a forma transmembrana da cadeia pesada.

Figura 4.20 As moléculas de IgM e IgA podem formar multímeros. IgM e IgA são usualmente sintetizadas como multímeros em associação a uma cadeia polipeptídica adicional, a cadeia J. Na IgM pentamérica, os monômeros são unidos por pontes dissulfídicas uns aos outros e à cadeia J. O quadro superior esquerdo apresenta uma micrografia eletrônica de uma IgM pentamérica, mostrando o arranjo dos monômeros em um disco plano. A IgM pode também formar hexâmeros que perdem a cadeia J, mas são mais eficientes na ativação do complemento. Na IgA dimérica, os monômeros têm ligações dissulfídicas com a cadeia J, bem como entre si. O quadro esquerdo inferior apresenta uma micrografia eletrônica de uma IgA dimérica. (Fotografias [x 900.000] cortesia de K. H. Roux e J. M. Schiff.)



sacarídeos da parede celular bacteriana, mas sítios de ligação individuais são, em geral, de baixa afinidade porque a IgM é produzida no início da resposta imune, antes de ocorrer hipermutação somática e maturação de afinidade. A ligação a múltiplos sítios aumenta dramaticamente a força de ligação funcional total.

Resumo

As classes de imunoglobulinas são definidas pelas regiões C de suas cadeias pesadas, com diferentes isotipos de cadeia pesada codificados por diferentes genes da região C. Os genes da região C de cadeia pesada localizam-se em um agrupamento 3' dos segmentos gênicos V e J. Um éxon de região V rearranjado produtivamente é inicialmente expresso em associação às cadeias pesadas dos genes $C_H \mu$ e δ , o qual é coexpresso nas células B virgens pelo processamento alternativo de um transcrito de mRNA que contém os dois éxons $C_H \mu$ e δ . Além disso, as células B podem expressar qualquer classe de imunoglobulina como um receptor de anti-

geno ligado à membrana, ou como anticorpo secretado. Isto é obtido pelo processamento diferencial do mRNA para incluir éxons que codificam o ancoramento hidrofóbico da membrana ou a cauda secretora. O anticorpo secretado pela célula B ativada reconhece o antígeno que inicialmente ativou a célula B através do seu receptor de antígeno. O mesmo éxon da região V pode subsequentemente ser associado a qualquer um dos outros isotipos para levar à produção de anticorpos de diferentes classes. Este processo de troca de classe será descrito na próxima parte deste capítulo.

Diversificação secundária do repertório de anticorpos

A recombinação V(D)J mediada por RAG descrita na primeira parte deste capítulo é responsável pelo repertório inicial de anticorpos das células B desenvolvidas na medula óssea. Essas mutações somáticas que ocorrem na forma de rearranjo dos segmentos gênicos reúnem os genes que produzem o repertório primário de imunoglobulinas e ocorre sem a interação das células B com o antígeno. Embora esse repertório primário seja grande, pode ocorrer uma diversificação posterior para aumentar a capacidade da imunoglobulina de reconhecer e de ligar-se aos antígenos estranhos e aumentar a capacidade efetora do anticorpo expresso. Essa segunda fase de diversificação ocorre nas células B ativadas e é principalmente dirigida pelo antígeno. Essa diversificação é obtida através de três mecanismos: **hipermutação somática**, **conversão gênica** e **troca de classe** ou **recombinação de troca de classe**, que alteram a sequência da imunoglobulina secretada de formas distintas (Figura 4-21). A recombinação de troca de classe envolve somente a região C e substitui a região C de cadeia pesada C_μ por uma região C alternativa, aumentando a diversidade funcional do repertório de imunoglobulinas. A hiper-

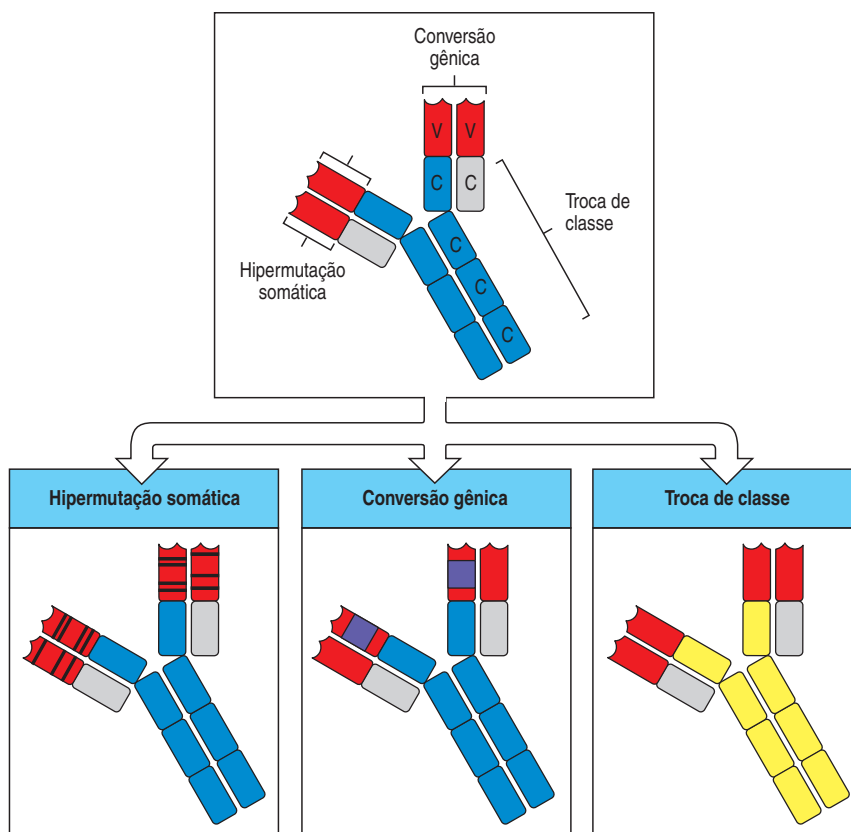


Figura 4.21 O repertório primário de anticorpos é diversificado por três processos que modificam os genes de imunoglobulinas rearranjados. O repertório primário de anticorpos é inicialmente composto por IgM contendo regiões variáveis produzidas pela recombinação V(D)J. Esta ampla variação de reatividade pode ser modificada posteriormente pela hipermutação somática, pela conversão gênica e pela recombinação para troca de classe no locus das imunoglobulinas. A hipermutação somática resulta em mutações (representado em azul) introduzidas nas regiões V (vermelho) de cadeias leves e pesadas, alterando a afinidade do anticorpo pelo antígeno. Na conversão gênica, a região V rearranjada é modificada pela introdução de sequências derivadas dos segmentos gênicos V dos pseudogenes, criando uma especificidade adicional no anticorpo. Na recombinação para troca de classe, a região C de cadeia pesada μ (azul) inicial é substituída por regiões de cadeia pesada de um outro isótipo (representado em amarelo), modificando a atividade efetora do anticorpo, mas não a sua especificidade antigênica.

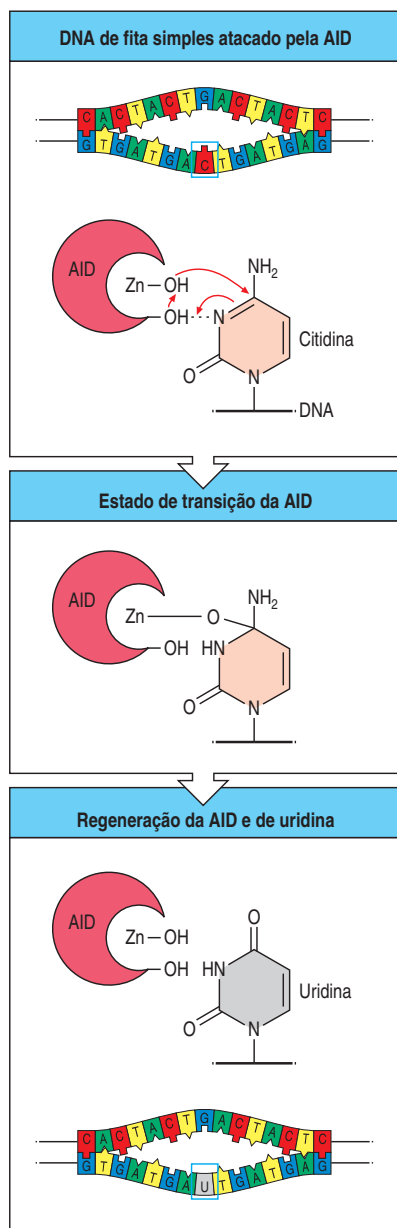


Figura 4.22 A citidina desaminase induzida pela ativação (AID) é responsável pela introdução de mutações na hipermutação somática, na conversão gênica e na troca de classe. A atividade da AID, a qual é expressa somente em célula B, requer o acesso à cadeia lateral da citidina de uma molécula de DNA de fita simples (primeiro quadro), que normalmente está impedida por uma ponte de hidrogênio da dupla fita de DNA. A AID inicia o ataque nucleofílico no anel de citosina (segundo quadro), finalizado pela desaminação da citidina para formar uma uridina (terceiro quadro).

mutação somática e a conversão gênica afetam a região V. A hipermutação somática diversifica o repertório de anticorpos, introduzindo mutações pontuais nas regiões V das duas cadeias e alterando a afinidade do anticorpo pelo antígeno. A conversão gênica diversifica o repertório de anticorpos primários em alguns animais, substituindo blocos de sequências da região V por sequências derivadas de regiões V de pseudogenes. Assim como a recombinação V(D)J mediada por RAG, esse processo envolve mutação somática dos genes de imunoglobulinas, mas, diferentemente da recombinação V(D)J, todas são iniciadas por uma enzima denominada **citidina desaminase induzida por ativação (AID)**, a qual é expressa especificamente nas células B e não ocorrem nos genes dos receptores de células T. O mecanismo de iniciação responsável por todo esse processo é similar e iniciaremos com a descrição geral das enzimas envolvidas.

4-17 A citidina desaminase induzida por ativação introduz mutações nos genes transcritos nas células B

A enzima AID foi inicialmente identificada como um gene expresso especificamente durante a ativação das células B. Sua importância para a diversificação de anticorpos foi revelada pela análise de camundongos engenheirados para ausência de expressão da AID, a qual mostrou ausência de hipermutação somática e de recombinação para troca de classe. A ausência de hipermutação somática e de troca de classe também foi identificada em seres humanos com mutações na AID. A sequência da AID está relacionada a uma proteína conhecida pelo apelido APOBEC1 (Poli-peptídeo catalítico de editoração do mRNA da apolipoproteína B, *apolipoprotein B mRNA editing catalytic polypeptide 1*), que converte a citosina do mRNA da apolipoproteína B em uracila por desaminação e, assim, inicialmente se acreditava que a AID atuava como uma citidina desaminase de mRNA. Embora esta possibilidade ainda exista, evidências atuais sugerem que a AID também pode atuar como uma citidina desaminase de DNA, desaminando diretamente resíduos de citidina dos genes de imunoglobulinas para uridina. A AID pode ligar-se e desaminar o DNA de fita simples, mas não o DNA de fita dupla. Assim, o DNA de fita dupla deve estar temporariamente desenrolado localmente, para que a AID possa atuar, e isso parece ocorrer como resultado da transcrição de sequências vizinhas. Por analogia com outras citidinas desaminases, acredita-se que a AID inicie um ataque nucleofílico no anel de pirimidina da citidina exposta (Figura 4.22). Enzimas de reparo de DNA únicas adicionais cooperam com a AID para alterar ainda mais a sequência de DNA de fita simples (Figura 4.23). O resíduo de uracilo produzido pela AID pode ser o substrato para a enzima de reparo por excisão de base uracil DNA glicosilase (UNG), a qual remove uma base pirimidina para formar um sítio sem uma base no DNA. A endonuclease 1apurínica/apirimidínica (APE1) pode excisar o restante do resíduo introduzindo um corte na fita simples de DNA no local do sítio original da citosina. A UNG e a APE1 atuam em todas as células para reparar eficientemente as frequentes conversões citosina para uracila, e os sítios sem uma base que ocorrem como resultado de danos espontâneos ao DNA. A AID é ativa somente em células B ativadas e, devido ao aumento substancial da quantidade de danos no DNA que ocorre nos genes de imunoglobulinas, há uma chance muito maior de que este dano seja incorretamente reparado e leve a mutações.

Os três tipos de alterações podem levar a tipos bem distintos de mutações nos genes de imunoglobulinas com a intensidade da mudança inicial no DNA aproximadamente correspondente ao tipo de mutação final (Figura 4.24). Estas mutações são descritas com mais detalhes nas próximas três seções. Se o DNA for atingido somente pela AID, somente hipermutações somáticas ocorrerão. Sítios sem uma base produzidos pela UNG também podem originar hipermutação somática por substituição de nucleotídeos durante a replicação. Acredita-se que cortes na fita simples produzidos pela APE1 sejam um sinal necessário para iniciar o processo de replicação do molde utilizando-se sequências homólogas que ocorrem na conversão gênica. Finalmente, acredita-se que a alta densidade de cortes na

Figura 4.23 Produção de quebra na fita simples de DNA pela ação sequencial da AID, da uracil-DNA-glicosilase (UNG) e da endonuclease 1 apurínica/apirimidínica (APE1). O DNA de dupla fita (primeiro quadro) torna-se acessível à AID pela transcrição localizada que desenrola a hélice de DNA (segundo quadro). A AID, a qual é somente expressa nas células B ativadas, atua convertendo resíduos

de citidina em uridina (terceiro quadro). A enzima de reparo de DNA, presente em todas as células, UNG e APE1 podem então atuar na primeira uridina para remover o anel uracila, formando um sítio sem uma base (quarto quadro) e excisando o resíduo de ribose sem base da fita de DNA (quinto quadro), levando à formação de uma quebra na fita simples de DNA (sexto quadro).

fita simples em regiões específicas que flanqueiam os genes da região C produza as quebras na dupla fita necessárias para a troca de classe.

4-18 Os genes da região V rearranjados são posteriormente diversificados por hipermutação somática

A hipermutação somática atua nas células B dos órgãos linfoides periféricos após a reunião dos genes de imunoglobulinas funcionais. Ela introduz mutações de ponto em altas taxas em todo o éxon da região V rearranjada, dando origem a receptores de células B mutantes na superfície das células B (Figura 4.25). Em camundongos e seres humanos, a hipermutação somática ocorre nos centros germinais somente após as células B maduras terem sido ativadas por seu antígeno correspondente e terem recebido os sinais das células T ativadas. A hipermutação somática tem como alvo preferencial as regiões V rearranjadas, as quais estão sendo ativamente transcritas nas células B, e não ocorrem em *loci* inativos, porque a AID requer um substrato de fita simples de DNA. Outros genes transcritos expressos nas células B como os das regiões C não são afetados, ao passo que os

Figura 4.24 A AID inicia o processo que leva à hipermutação somática, à conversão gênica e à troca de classe. A hipermutação somática ocorrerá por mutações de transição (C para T ou G para A) quando uma uracila produzida pela ação da AID é reconhecida como uma T pela DNA polimerase. Se a UNG produz um sítio sem a base, a replicação neste local pode gerar mutações de transição ou de transverso. A conversão gênica parece ser ativada

pela presença de quebras na fita simples seguida da replicação do DNA que usa pseudogenes homólogos como molde para o reparo. Se as quebras na fita simples são simultaneamente convertidas a quebras dispersas na fita dupla em duas regiões que flanqueiam os genes C (regiões de troca), a maquinaria celular de reparo das quebras na fita dupla pode levar à religação das regiões quebradas, causando uma troca de classe.

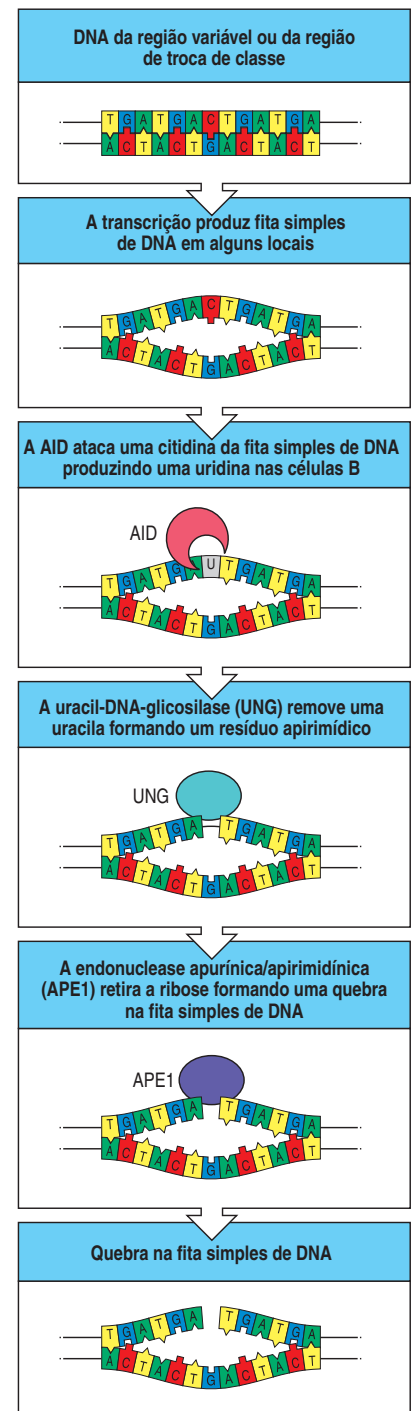
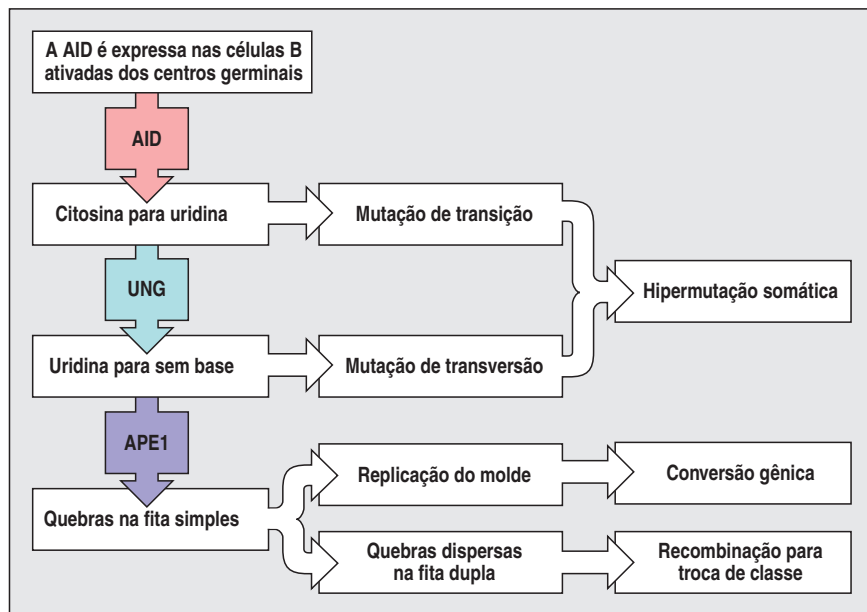
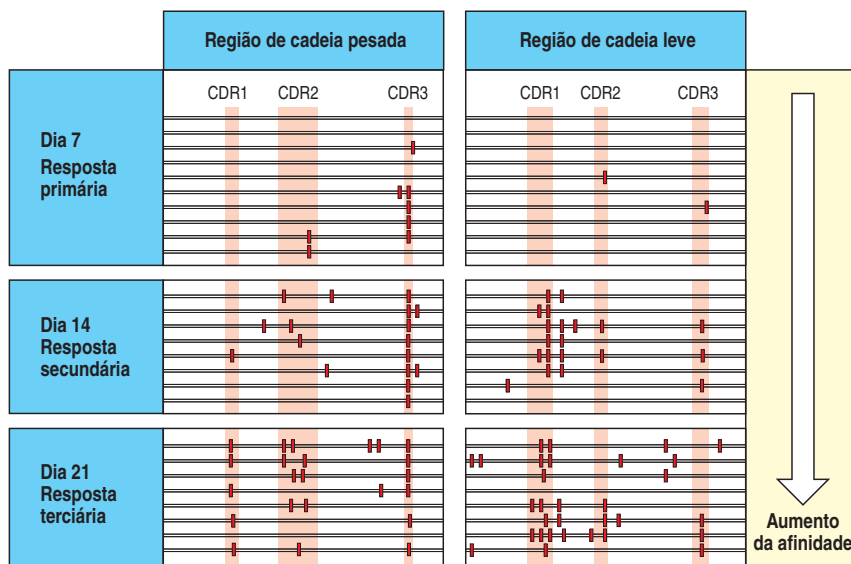


Figura 4.25 A hipermutação somática introduz mutações nas regiões variáveis das imunoglobulinas rearranjadas que aprimora a ligação do antígeno. Em algumas circunstâncias, é possível seguir o processo de hipermutação somática pelo sequenciamento das regiões variáveis das imunoglobulinas em momentos diferentes após a imunização. O resultado desses experimentos é mostrado nesta figura. Cada região variável está representada por uma linha horizontal, nas quais as posições das regiões determinantes de complementaridade, CDR1, CDR2 e CDR3, estão representadas por regiões sombreadas. As mutações estão representadas por barras coloridas. Poucos dias após a imunização, as regiões V de um determinado clone de célula B respondedora (quadro superior) começa a adquirir mutações, e na semana seguinte, mais mutações são acumuladas, (quadros superiores). Aquelas células B cujas regiões variáveis adquiriram mutações deletérias e não podem mais ligar o antígeno morrem. As células B cujas regiões variáveis adquiriram mutações que resultaram na melhora da ligação do antígeno são capazes de competir efetivamente para a ligação ao antígeno e recebem sinais que levam à proliferação e expansão. Esse processo de mutação e seleção pode continuar nos centros germinais dos linfonodos por vários ciclos (não mostrado) durante a resposta imune secundária e terciária (quadro do centro e inferior). Dessa forma, com o tempo, a eficiência de ligação ao antígeno da resposta do anticorpo é melhorada.



genes V_L e V_H rearranjados são mutados, mesmo se o rearranjo não for produtivo, e que estejam sendo transcritos, mas não expressos como proteínas.

Os genes da região C da imunoglobulina e outros genes expressos nas células B não são afetados, ao passo que todos os genes rearranjados da região V são mutados, mesmo se forem o resultado de rearranjos não-produtivos e não forem expressos. Mutações que alteram a sequência de aminoácidos nas regiões conservadas de pauta de leitura tendem a alterar a estrutura básica dos anticorpos e, devido a isso, são selecionados contra, porque o processo ocorre nos centros germinais onde os clones de células B competem uns com os outros pela interação com o antígeno. Os clones com maior afinidade pelo antígeno são favorecidos para sobreviver. Algumas das moléculas de imunoglobulinas mutantes se ligam melhor ao antígeno do que os receptores originais da célula B, e as células B que expressam esta imunoglobulina são preferencialmente selecionadas para maturar em células secretoras de anticorpos. Isto dá origem ao fenômeno de **maturação da afinidade** da população de anticorpos, que será discutida com mais detalhes nos Capítulos 9 e 10. O resultado final da seleção para o aumento da ligação ao antígeno é que mudanças de base que alteram sequências de aminoácidos e, portanto, a estrutura da proteína, tendem a ser agrupadas nas regiões CDR, e as mutações silenciosas que preservam as sequências de aminoácidos e não alteram a estrutura da proteína estão dispersas em toda a região V.

O padrão de troca de bases nos genes de regiões V não-produtivas, por outro lado, ilustra o resultado da hipermutação somática sem seleção para aumento da ligação ao antígeno e pode revelar melhor o processo básico. As trocas de bases são distribuídas por toda a região V, mas não completamente ao acaso. Há determinados pontos preferenciais (*hot spots*) que indicam uma preferência para pequenos motivos característicos de quatro ou cinco nucleotídeos e talvez de determinadas características estruturais secundárias mal-definidas. Como discutido na Seção 4-17, acredita-se que a desaminação da citidina pela enzima AID seja o principal mecanismo básico da hipermutação somática. A desaminação da citidina para uracila explica alguns dos desvios conhecidos na hipermutação somática, como as mutações do tipo transição de C para T ou de G para A. A mais difícil de explicar é como a desaminação dos resíduos C pode dar origem a mutações de pares de base A-T, as quais também são comuns na hipermutação somática. É possível que, quando os mecanismos de reparo são ativados por um pareamento errado U-G, sejam criados cortes no DNA, e que ocorram reparos propensos a erros durante a replicação do DNA, que levam a mutações nos pares de bases A-T adjacentes. Quando um único corte é criado pela APE1, ocorre uma replicação relaxada similar que pode também

levar a uma mutação por transversão sem molde. A relação entre estes mecanismos de mutações e o reparo nas quebra da dupla fita de DNA, os quais também estão associados às mutações nas regiões V, ainda não são conhecidos.

Diferentemente das células B, toda a diversidade dos receptores de células T é produzida durante o rearranjo gênico e a hipermutação somática das regiões V rearranjadas não ocorre nas células T. Este meio de variabilidade das regiões CDR1 e CDR2 está limitado aos segmentos gênicos V geminais, e a maioria da diversidade está focalizada nas regiões do CDR3. Um forte argumento sobre o porquê de as células T não sofrerem hipermutação somática é que a hipermutação seria simplesmente uma especialização adaptativa das células B para a produção de anticorpos secretados de maior afinidade e que irão desempenhar melhor suas funções efetoras. Considerando que as células T não precisam desta capacidade, e devido ao fato de que as mudanças deletérias nas especificidades de ligação do receptor nas células T maduras são potencialmente mais prejudiciais para a resposta imune do que as das células B, a hipermutação somática nas células T nunca evoluiu.

Determinadas questões a respeito da hipermutação somática ainda não foram resolvidas. Por exemplo, não está claro por que as mutações somáticas tem como alvo os genes de imunoglobulinas, embora se suspeite do envolvimento dos promotores e intensificadores. Entretanto, sequências específicas nessas regiões que têm um gene-alvo para mutação ainda precisam ser definidas. Além disso, os promotores de imunoglobulinas podem recrutar polimerases de reparo propensas a erro que podem replicar regiões danificadas do DNA.

4-19 Em algumas espécies, a maioria da diversificação gênica nas imunoglobulinas ocorre após o rearranjo gênico

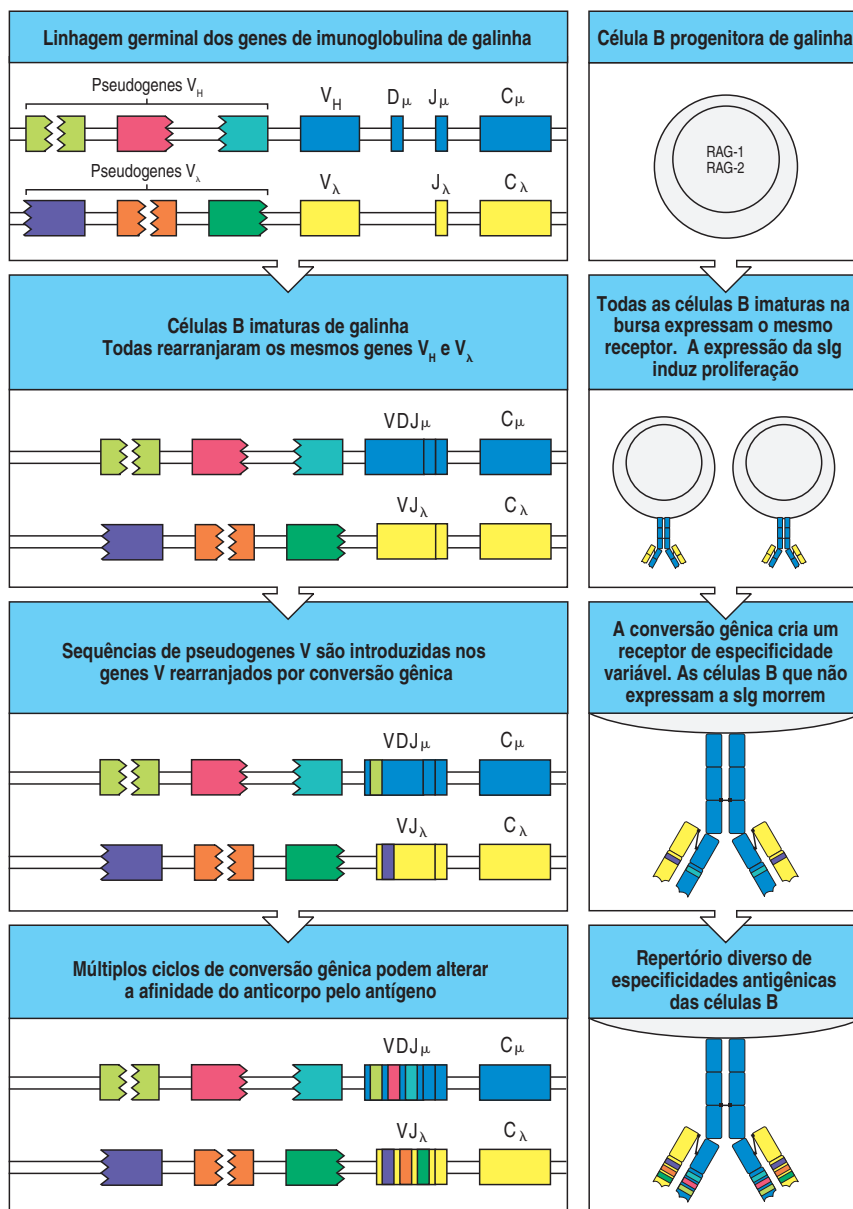
Pássaros, coelhos, vacas, porcos, ovelhas e cavalos possuem pouca ou nenhuma diversidade nos segmentos gênicos V, D e J das linhagens germinais que são rearranjados para formar os genes do receptor de células B iniciais, e as sequências da região V rearranjadas são idênticas ou similares à maioria das sequências das células B imaturas. Essas células B, então, migram para microambientes especializados, dentre eles o mais conhecido é a bursa de Fabricius nas aves. Nesse microambiente, as células B proliferam rapidamente, e os genes das imunoglobulinas rearranjados sofrem diversificação adicional. Em pássaros e coelhos, isso ocorre principalmente por **conversão gênica**, processo pelo qual pequenas sequências do gene da região V rearranjado e expresso são substituídas por sequências de um segmento gênico V de um pseudogene localizado à sua esquerda (Figura 4.26). Parece que a conversão gênica está relacionada à hipermutação somática em seu mecanismo, pois a conversão gênica em linhagens de células B de galinha requer a AID. Acredita-se que os cortes nas fitas simples de DNA produzidos pela APE1 após a desaminação da citosina seja um sinal que inicia o processo de reparo dirigido por homologia nos quais segmentos gênicos V homólogos são usados como molde para a replicação do DNA que repara os genes da região V.

Em ovelhas e vacas, a diversificação é o resultado de hipermutação somática, a qual ocorre em um órgão conhecido como placas de Peyer ilíacas. A hipermutação somática, independentemente das células T e de um determinado antígeno, também contribui para diversificação das imunoglobulinas nos pássaros, nas ovelhas e nos coelhos.

4-20 A troca de classe permite que o mesmo éxon V_H se associe a diferentes genes C_H durante a resposta imune

Os éxons da região V_H expressos por uma célula B qualquer são determinados durante sua diferenciação inicial na medula óssea e, embora possam ser subsequentemente modificados por hipermutação somática, não ocorre mais nenhu-

Figura 4.26 A diversificação das imunoglobulinas de galinha ocorre por meio de conversão gênica. Em galinhas, a diversidade de imunoglobulinas que pode ser criada pela recombinação V(D)J é muito limitada. Inicialmente, há somente um segmento gênico V, um segmento gênico J e 15 segmentos gênicos D ativados para os genes de cadeia pesada, e um segmento gênico V e um J ativado no locus de cadeia leve (quadro superior à esquerda). O rearranjo gênico pode produzir somente um número limitado de especificidade de receptor (segundo quadro). Células B imaturas expressando esse receptor migram para a bursa de Fabricius, onde a ligação cruzada da imunoglobulina de superfície (slg) induz a proliferação celular (segundo quadro). Os eventos de conversão gênica introduzem seqüências de segmentos gênicos V de pseudogenes adjacentes no gene expresso, criando diversidade nos receptores (terceiro quadro). Algumas dessas conversões gênicas irão inativar o gene previamente expresso (não mostrado). Se uma célula B não pode mais expressar a slg após tal conversão gênica, ela é eliminada. Eventos repetidos de conversão gênica podem diversificar ainda mais o repertório (quadros inferiores).



ma recombinação no segmento gênico V(D)J. Toda a progênie dessa célula B irá, portanto, expressar os mesmos genes V_H . Por outro lado, vários isotipos da região C diferentes podem ser expressos pela progênie das células B durante maturação e proliferação no curso de uma resposta imune. Os primeiros receptores de antígenos expressos pelas células B são IgM e IgD, e o primeiro anticorpo produzido durante a resposta imune é sempre IgM. Mais tarde, na resposta imune, entretanto, a mesma região V unida pode ser expressa em anticorpos IgG, IgA ou IgE. Essa troca é conhecida como **troca de classe (ou troca de isotipo)** e, diferentemente da expressão de IgD, envolve uma recombinação irreversível do DNA. Isso é estimulado durante uma resposta imune por sinais externos, como citocinas liberadas por células T ou sinais mitogênicos liberados por patógenos, como será discutido em detalhes no Capítulo 9. Aqui estamos preocupados com a base molecular da mudança de isotipo.

A troca de IgM para outra classe de imunoglobulina ocorre somente após as células B terem sido estimuladas pelo antígeno. Isso se dá por meio de um mecanismo de recombinação com troca de classe no qual um tipo de recombinação de DNA

não-homólogo guiado por fragmentos de DNA repetitivo conhecidos como **regiões de troca**. As regiões de troca localizam-se em um íntron entre os segmentos gênicos J_H e o gene C_μ e em sítios equivalentes antes dos genes C que codificam cada um dos outros isotipos de cadeia pesada, com exceção do gene δ (Figura 4.27, primeiro quadro). Quando uma célula B troca a coexpressão de IgM e IgD para expressar um outro subtipo, ocorre recombinação do DNA entre S_μ e a região S imediatamente anterior ao gene desse isotipo. Em tal evento de recombinação, a região C_δ e todo o DNA interveniente é deletado entre ela e a região S que sofreu o rearranjo. A Figura 4.27 ilustra a troca de C_μ para C_ϵ em camundongos. Todo o

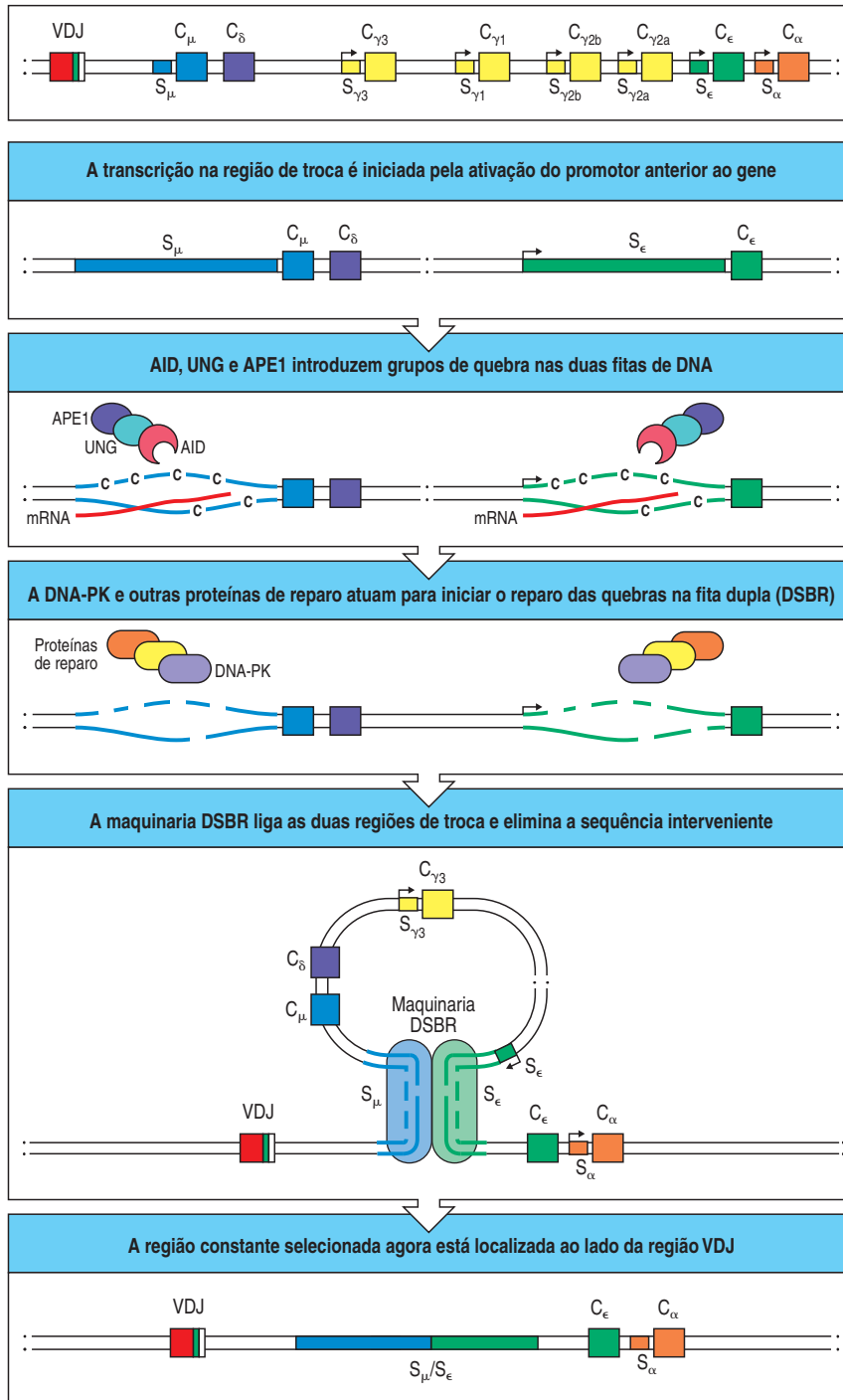


Figura 4.27 A troca de classe envolve recombinação entre sinais de troca específicos. A troca entre isotipos μ e ϵ no locus da cadeia pesada de camundongo está ilustrada nesta figura. Sequências repetidas de DNA, regiões de troca (S), que orientam a troca de classe são localizadas antes de cada gene de região C de imunoglobulina, com a exceção do gene δ . A troca é guiada pelo início da transcrição por essas três regiões de promotores (setas) localizados antes de cada S. Devido à natureza das sequências repetidas, a transcrição da região S produz alças R (regiões estendidas de DNA de fita simples formadas pela fita não-molde), que atuam como substrato para a AID e, subsequentemente, para a UNG e a APE1. Estas atividades introduzem uma alta densidade de quebras na fita simples na fita de DNA não-molde, bem como presumivelmente um menor número de quebras na fita molde. As quebras dispersas são convertidas em quebra na fita dupla por um mecanismo ainda não compreendido. Essas quebras são, possivelmente, reconhecidas pela maquinaria celular de reparo da fita dupla, que envolve a participação das DNA-PKs e outras proteínas de reparo. As duas regiões de troca, neste caso S_μ e S_ϵ , são aproximadas por esta maquinaria, e a troca de classe é finalizada pela excisão do DNA interveniente (incluindo C_μ e C_δ) e pela ligação das regiões S_μ e S_ϵ .

evento de recombinação produz genes que podem codificar uma proteína funcional já que a mudança na sequência se localiza em íntrons e, portanto, não pode causar mutações de troca de pauta de leitura.

Como observado na Seção 4-17, a AID pode atuar somente em DNA de fita simples. Sabe-se que a transcrição de regiões de troca é necessária para uma troca de classe eficiente, e essa transcrição é necessária para abrir o DNA e permitir o acesso da AID aos resíduos de citidina nas regiões de troca. As sequências nas regiões de troca possuem características que promovem o acesso da AID a um DNA desenrolado quando este está sendo transcrito. Primeiro, a fita não-molde é rica em G. A região de troca S_{μ} consiste em aproximadamente 150 repetições da sequência $(GAGCT)_n(GGGGGT)$, onde n é, em geral, três, mas pode ser até sete. As sequências de outras regiões de troca (S_{γ} , S_{α} e S_{ϵ}) diferem em detalhes, mas todas contêm repetições das sequências GAGCT e GGGGGT. Acredita-se que as estruturas semelhantes a bolhas dos produtos da transcrição, denominadas **alças R**, são formadas quando o RNA transcrito desloca a fita não-molde da dupla fita de DNA (ver Figura 4.27). Foi sugerido que o híbrido DNA-RNA formado durante a transcrição das regiões de troca favorece a formação das alças R, embora haja outras estruturas teóricas que a fita molde pode adotar para promover a troca. Seja qual for o caso, parece que a fita não-molde é deslocada e adota uma configuração que torna a região um bom substrato para a AID, a qual inicia a formação de quebras na fita simples nos locais dos resíduos C. Além disso, determinadas sequências, como AGCT, podem ser substratos particularmente adequados para a AID, e por serem palindrômicos, podem permitir a ação da AID nos resíduos de citidina das duas fitas ao mesmo tempo, introduzindo múltiplas quebras nas duas fitas que, eventualmente, leva à quebra na dupla fita. Seja qual for o mecanismo preciso, acredita-se que a transcrição nas regiões de troca parece induzir a geração de quebras nesta dupla fita nestas regiões. Mecanismos celulares para o reparo da quebra na dupla fita podem, então, levar à recombinação não-homóloga entre as regiões de troca que resultam na troca de classe, com a aproximação das extremidades a serem ligadas pelo alinhamento das sequências repetitivas comuns para as diferentes regiões de troca. A religação das extremidades do DNA leva à excisão de todo o DNA entre as duas regiões de troca e a formação de uma região quimérica na junção.

A completa ausência da AID bloqueia a troca de classe. A deficiência nessa enzima em humanos tem sido associada a uma forma de imunodeficiência conhecida como síndrome de Hiper IgM do tipo 2, a qual é caracterizada pela ausência de imunoglobulinas, com exceção do isotipo IgM, como discutido no Capítulo 12. A deficiência da UNG tanto no homem quanto em camundongos também prejudica severamente a troca de classe, que fica evidenciada pelas ações sequenciais da AID e UNG descrito na Seção 4-17. O envolvimento do reparo na quebra da dupla fita é demonstrado pelo fato de que a troca é marcadamente reduzida em camundongos que não possuem a proteína Ku. Essa proteína também é essencial para a junção do DNA durante a união V(D)J (ver Seção 4-5). Os experimentos para demonstrar o envolvimento da troca de classe foram realizados em camundongos com transgenes de cadeia leve e pesada rearranjadas. Deficiências em outras proteínas de reparo do DNA, como as DNA-PKcs, também impedem a troca de classe, mais provavelmente devido ao fato de serem necessárias para o pareamento do DNA no processo de ligação das extremidades.

Embora ambas envolvam tanto o rearranjo de DNA quanto parte da mesma maquinaria enzimática, a recombinação por troca de classe é diferente da recombinação V(D)J em vários aspectos. Primeiro, toda recombinação por troca de classe é produtiva; segundo, ela usa sequências sinalizadoras de recombinação e não necessita da enzima RAG; terceiro, ela ocorre após o estímulo antigênico e não durante o desenvolvimento da célula B na medula óssea; e quarto, o processo de troca não ocorre ao acaso, mas é regulado por sinais externos, como aqueles emitidos pelas células T, como será descrito no Capítulo 9.

Resumo

Os genes de imunoglobulinas rearranjados pela recombinação V(D)J podem ser ainda mais diversificados pela hipermutação somática, pela conversão gênica e pela troca de classe, ocorrendo todos com base nos processos de recombinação e de reparo do DNA iniciado pela citidina desaminase induzida pela ativação (AID). Diferentemente da recombinação V(D)J, esta diversificação secundária ocorre somente nas células B, e no caso da hipermutação somática e troca de classe, apenas nas células B após ativação pelo antígeno. A hipermutação somática diversifica a região V pela introdução de mutações de ponto. Quando isso resulta em um aumento da afinidade para o antígeno, a célula B ativada produzindo a imunoglobulina mutada é selecionada para sobreviver, resultando no aumento da afinidade dos anticorpos pelos antígenos com o decorrer da resposta imune. A troca de classe não afeta a região V, mas aumenta a diversidade funcional das imunoglobulinas substituindo a região C μ do primeiro gene expresso de imunoglobulina por outra região C de cadeia pesada para produzir anticorpos IgG, IgA ou IgE. A troca de classe fornece ao anticorpo a mesma especificidade antigênica, mas diferente capacidade efetora. A conversão gênica é o principal mecanismo usado para proporcionar um repertório diverso de imunoglobulinas em animais nos quais apenas uma limitada diversidade pode ser gerada pela recombinação V(D)J dos genes da linhagem germinal. Esta envolve a substituição de segmentos da região V rearranjada por sequências derivadas de pseudogenes.

Resumo do Capítulo 4

A diversidade dos receptores de linfócitos é extraordinariamente grande, e as células B e T em desenvolvimento utilizam os mesmos mecanismos básicos para obter essa diversidade. Em cada célula, os genes funcionais das cadeias de imunoglobulinas e dos receptores de células T são montados por meio da recombinação somática de grupos de segmentos gênicos separados e que juntos codificarão a região V. Os substratos para esse processo de junção são arranjos de segmentos gênicos V, D e J, os quais são similares entre todos os *loci* gênicos dos receptores de antígeno, embora existam algumas diferenças importantes nos detalhes de seus rearranjos. As proteínas linfóide-específicas RAG-1 e RAG-2 dirigem o processo de recombinação V(D)J tanto em células B quanto em células T. Essas proteínas atuam em conjunto com outras enzimas modificadoras de DNA presentes em todas as células e, no mínimo, com uma outra enzima linfóide-específica, a TdT, para completar o rearranjo gênico. Como cada tipo de segmento gênico está presente em múltiplas versões levemente diferentes, a seleção ao acaso dos segmentos gênicos de cada grupo para a montagem é a fonte da tremenda diversidade. Durante o processo de montagem, uma importante diversidade funcional é introduzida nas junções dos segmentos gênicos por meio de mecanismos imprecisos de união. Essa diversidade está concentrada na região do DNA que codifica as alças CDR3 do receptor, a qual está localizada no centro do sítio de ligação do antígeno. A associação independente de duas cadeias de imunoglobulinas ou de receptores de células T para formar um receptor de antígeno completo multiplica a diversidade global disponível. Além disso, as células B maduras que são ativadas pelo contato com o antígeno iniciam um processo de mutação somática de ponto no DNA da região V, originando uma série de variantes da região V inicialmente reunidas. Uma diferença importante entre as imunoglobulinas e os receptores de células T é que as imunoglobulinas existem na forma secretada (anticorpos) e a na forma ligada à membrana (receptores de células B). A habilidade de expressar ambas as formas de uma mesma molécula é devida ao processamento diferencial do mRNA de cadeia pesada, incluindo éxons que codificam diferentes formas da região carboxiterminal. As regiões C da cadeia pesada são formadas por três ou quatro domínios de imunoglobulina, e as cadeias do receptor de células T possuem somente um. Finalmente, as células B são capazes de aumentar a

Figura 4.28 Mudanças nos genes das imunoglobulinas e dos receptores de células T, que ocorrem durante o desenvolvimento e a diferenciação das células B e T. Aquelas mudanças que estabelecem a diversidade imunológica são todas irreversíveis porque envolvem mudanças no DNA das células B ou T. Certas mudanças na organização do DNA, ou na sua transcrição, são únicas das células B. A hipermutação somática ainda não foi detectada em receptores funcionais de células T. Os processos específicos de células B, tais como a recombinação para a mudança de classe, permitem que a mesma região variável se ligue a distintas regiões C de cadeia pesada, criando uma diversidade funcional irreversível. Por outro lado, a expressão de IgM *versus* IgD e das formas secretadas *versus* de membrana de todos os tipos de imunoglobulinas pode, a princípio, ser reversivelmente regulada.

Evento	Processo	Natureza da mudança	Processos ocorrem em:	
			Células B	Células T
Ligação da região V	Recombinação somática do DNA	Irreversível	Sim	Sim
Diversidade juncional	Junção imprecisa, inserção da sequência N no DNA	Irreversível	Sim	Sim
Ativação transcricional	Ativação do promotor pela proximidade do ativador	Irreversível, mas regulada	Sim	Sim
Recombinação de troca	Recombinação somática do DNA	Irreversível	Sim	Não
Hipermutação somática	Mutação de ponto no DNA	Irreversível	Sim	Não
Expressão de IgM e IgD na superfície	Processamento diferencial do RNA	Irreversível, mas regulada	Sim	Não
Formas de membrana <i>versus</i> secretada	Processamento diferencial do RNA	Irreversível, mas regulada	Sim	Não

diversidade das imunoglobulinas por três mecanismos que envolvem a mutação somática do repertório primário dependente da AID: hipermutação somática, conversão gênica e troca de classe. A hipermutação somática e a conversão gênica aumentam a diversidade por alterar as regiões V dos genes de imunoglobulinas. Os anticorpos também possuem várias funções efetoras que são mediadas por suas regiões C. A troca de classe permite o uso de várias regiões C de cadeia pesada da mesma região V, produzindo anticorpos com a mesma especificidade, mas diferentes funções efetoras. Dessa forma, a progênie de uma única célula B pode expressar diferentes classes de anticorpos, maximizando as possíveis funções efetoras de um determinado anticorpo antígeno-específico. As mudanças nos genes de imunoglobulinas dos receptores de células T que ocorrem durante o desenvolvimento das células B e T estão resumidos na Figura 4.28.

Teste seu conhecimento

- 4.1 (a) Quais são os dois tipos de rearranjos somáticos do DNA que ocorrem no locus gênico das imunoglobulinas? (b) Compare e diferencie o mecanismo que produz esses tipos de rearranjos. (c) Quais desses tipos de rearranjos também ocorrem nos *loci* que codificam os receptores de células T? (d) Quais seriam as consequências da atividade da AID nas células T?
- 4.2 (a) Quais são os genes cruciais linfócito-específicos envolvidos na recombinação V(D)J? (b) Quais são suas principais atividades enzimáticas? (c) Quais dessas atividades são preferencialmente usadas na formação dos genes de cadeia pesada rearranjados em comparação aos genes de cadeia leve? (d) Qual, se existe alguma, dessas atividades é usada somente no processamento das junções codificadoras? E nas junções de sinais? (e) Como isso explica a ligação de sinal precisa comparada com as junções codificadoras imprecisas?
- 4.3 O processo completo de recombinação V(D)J usa atividades enzimáticas tecido-específicas (células B e T) e tecido não-específicas (expressas em todas as células). (a) Discuta

duas atividades enzimáticas não-específicas necessárias finalização da união V(D)J. (b) Por que essas atividades não resultam em rearranjos de DNA V(D)J inadequados em outros tecidos?

- 4.4 (A) Discuta os quatro processos principais de geração de diversidade do repertório de linfócitos. (b) Quais destes processos não são compartilhados por células T e B? (c) Como esta diferença está relacionada aos tipos de rearranjos de DNA que ocorrem nas células B e T? (d) Que outros processos ocorrem nas células B que não ocorrem nas células T e por quê?
- 4.5 Quais são as funções fisiológicas de troca de classe dos genes de anticorpos? (b) Como esta troca de classe é regulada pelo ambiente ou por interações com patógenos?

Referências gerais

- Casali, P., and Silberman, L.E.S. (eds): **Immunoglobulin gene expression in development and disease**. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1995, **764**.
- Fugmann, S.D., Lee, A.I., Shockett, P.E., Villy, I.J., and Schatz, D.G.: **The RAG proteins and V(D)J recombination: complexes, ends, and transposition**. *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:495–527.
- Papavasiliou, F.N. and Schatz, D.G.: **Somatic hypermutation of immunoglobulin genes: merging mechanisms for genetic diversity**. *Cell* 2002, **109** Suppl:S35–S44.

Referências por seção

4-1 Os genes de imunoglobulinas são rearranjados nas células produtoras de anticorpos

- Hozumi, N., and Tonegawa, S.: **Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1976, **73**:3628–3632.
- Tonegawa, S., Brack, C., Hozumi, N., and Pirrotta, V.: **Organization of immunoglobulin genes**. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1978, **42**:921–931.
- Waldmann, T.A.: **The arrangement of immunoglobulin and T-cell receptor genes in human lymphoproliferative disorders**. *Adv. Immunol.* 1987, **40**:247–321.

4-2 Os genes completos que codificam a região variável são produzidos pela recombinação somática de segmentos gênicos separados

- Early, P., Huang, H., Davis, M., Calame, K., and Hood, L.: **An immunoglobulin heavy chain variable region gene is generated from three segments of DNA: V_H, D and J_H**. *Cell* 1980, **19**:981–992.
- Tonegawa, S., Maxam, A.M., Tizard, R., Bernard, O., and Gilbert, W.: **Sequence of a mouse germ-line gene for a variable region of an immunoglobulin light chain**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1978, **75**:1485–1489.

4-3 Múltiplos segmentos gênicos V adjacentes estão presentes em cada locus de imunoglobulinas

- Cook, G.P., and Tomlinson, I.M.: **The human immunoglobulin V-H repertoire**. *Immunol. Today* 1995, **16**:237–242.
- Kofler, R., Geley, S., Kofler, H., and Helmborg, A.: **Mouse variable-region gene families—complexity, polymorphism, and use in nonautoimmune responses**. *Immunol. Rev.* 1992, **128**:5–21.

Maki, R., Traunecker, A., Sakano, H., Roeder, W., and Tonegawa, S.: **Exon shuffling generates an immunoglobulin heavy chain gene**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1980, **77**:2138–2142.

Matsuda, F., and Honjo, T.: **Organization of the human immunoglobulin heavy-chain locus**. *Adv. Immunol.* 1996, **62**:1–29.

Thiebe, R., Schable, K.F., Bensch, A., Brensing-Kuppers, J., Heim, V., Kirschbaum, T., Mitthöner, H., Ohnrich, M., Pourrajabi, S., Rosenthaler, F., Schwendinger, J., Wichelhaus, D., Zocher, I., and Zachau, H.G.: **The variable genes and gene families of the mouse immunoglobulin kappa locus**. *Eur. J. Immunol.* 1999, **29**:2072–2081.

4-4 O rearranjo dos segmentos gênicos V, D e J é orientado por sequências flanqueadoras no DNA

Grawunder, U., West, R.B., and Lieber, M.R.: **Antigen receptor gene rearrangement**. *Curr. Opin. Immunol.* 1998, **10**:172–180.

Max, E.E., Seidman, J.G., and Leder, P.: **Sequences of five potential recombination sites encoded close to an immunoglobulin kappa constant region gene**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1979, **76**:3450–3454.

Sakano, H., Huppi, K., Heinrich, G., and Tonegawa, S.: **Sequences at the somatic recombination sites of immunoglobulin light-chain genes**. *Nature* 1979, **280**:288–294.

4-5 As reações de recombinação dos segmentos gênicos V, D e J envolvem enzimas específicas de linfócitos e enzimas modificadoras de DNA presentes em todas as células

Agrawal, A., and Schatz, D.G.: **RAG1 and RAG2 form a stable postcleavage synaptic complex with DNA containing signal ends in V(D)J recombination**. *Cell* 1997, **89**:43–53.

Blunt, T., Finnie, N.J., Taccioli, G.E., Smith, G.C.M., Demengeot, J., Gottlieb, T.M., Mizuta, R., Varghese, A.J., Alt, F.W., Jeggo, P.A., and Jackson, S.P.: **Defective DNA-dependent protein kinase activity is linked to V(D)J recombination and DNA-repair defects associated with the murine-scid mutation**. *Cell* 1995, **80**:813–823.

Gu, Z., Jin, S., Gao, Y., Weaver, D.T., and Alt, F.W.: **Ku70-deficient embryonic stem cells have increased ionizing radiosensitivity, defective DNA end-binding activity, and inability to support V(D)J recombination**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:8076–8081.

Jung, D., Giallourakis, C., Mostoslavsky, R., and Alt, F.W.: **Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus**. *Annu. Rev. Immunol.* 2006, **24**:541–570.

Li, Z.Y., Otevrel, T., Gao, Y.J., Cheng, H.L., Seed, B., Stamato, T.D., Taccioli, G.E., and Alt, F.W.: **The XRCC4 gene encodes a novel protein involved in DNA double-strand break repair and V(D)J recombination**. *Cell* 1995, **83**:1079–1089.

- Moshous, D., Callebaut, I., de Chasseval, R., Corneo, B., Cavazzana-Calvo, M., Le Deist, F., Tezcan, I., Sanal, O., Bertrand, Y., Philippe, N., Fischer, A., and de Villartay, J.P.: **Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency.** *Cell* 2001, **105**:177–186.
- Oettinger, M.A., Schatz, D.G., Gorka, C., and Baltimore, D.: **RAG-1 and RAG-2, adjacent genes that synergistically activate V(D)J recombination.** *Science* 1990, **248**:1517–1523.
- Villa, A., Santagata, S., Bozzi, F., Giliani, S., Frattini, A., Imberti, L., Gatta, L.B., Ochs, H.D., Schwarz, K., Notarangelo, L.D., Vezzoni, P., and Spanopoulou, E.: **Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome.** *Cell* 1998, **93**:885–896.
- 4-6 A diversidade do repertório de imunoglobulinas é gerada por quatro processos principais**
- Fanning, L.J., Connor, A.M., and Wu, G.E.: **Development of the immunoglobulin repertoire.** *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996, **79**:1–14.
- Weigert, M., Perry, R., Kelley, D., Hunkapiller, T., Schilling, J., and Hood, L.: **The joining of V and J gene segments creates antibody diversity.** *Nature* 1980, **283**:497–499.
- 4-7 Múltiplos segmentos gênicos herdados são usados em diferentes combinações**
- Lee, A., Desravines, S., and Hsu, E.: **IgH diversity in an individual with only one million B lymphocytes.** *Dev. Immunol.* 1993, **3**:211–222.
- 4-8 A adição e a deleção de um número variável de nucleotídeos nas junções entre os segmentos gênicos contribuem para a diversidade da terceira região hipervariável**
- Gauss, G.H., and Lieber, M.R.: **Mechanistic constraints on diversity in human V(D)J recombination.** *Mol. Cell. Biol.* 1996, **16**:258–269.
- Komori, T., Okada, A., Stewart, V., and Alt, F.W.: **Lack of N regions in antigen receptor variable region genes of TdT-deficient lymphocytes.** *Science* 1993, **261**:1171–1175.
- Weigert, M., Gatmaitan, L., Loh, E., Schilling, J., and Hood, L.: **Rearrangement of genetic information may produce immunoglobulin diversity.** *Nature* 1978, **276**:785–790.
- 4-9 Segmentos gênicos dos receptores de células T estão organizados de modo similar aos segmentos gênicos das imunoglobulinas e são rearranjados pelas mesmas enzimas**
- Rowen, L., Koop, B.F., and Hood, L.: **The complete 685-kilobase DNA sequence of the human β T cell receptor locus.** *Science* 1996, **272**:1755–1762.
- Shinkai, Y., Rathbun, G., Lam, K.P., Oltz, E.M., Stewart, V., Mendelsohn, M., Charon, J., Datta, M., Young, F., Stall, A.M., and Alt, F.W.: **RAG-2 deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V(D)J rearrangement.** *Cell* 1992, **68**:855–867.
- 4-10 Os receptores de células T concentram sua diversidade na terceira região hipervariável**
- Davis, M.M., and Bjorkman, P.J.: **T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition.** *Nature* 1988, **334**:395–402.
- Garboczi, D.N., Ghosh, P., Utz, U., Fan, Q.R., Biddison, W.E., and Wiley, D.C.: **Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide and HLA-A2.** *Nature* 1996, **384**:134–141.
- Hennecke, J., and Wiley, D.C.: **T cell receptor-MHC interactions up close.** *Cell* 2001, **104**:1–4.
- Hennecke, J., Carfi, A., and Wiley, D.C.: **Structure of a covalently stabilized complex of a human alphabeta T-cell receptor, influenza HA peptide and MHC class II molecule, HLA-DR1.** *EMBO J.* 2000, **19**:5611–5624.
- Jorgensen, J.L., Esser, U., Fazekas de St. Groth, B., Reay, P.A., and Davis, M.M.: **Mapping T-cell receptor-peptide contacts by variant peptide immunization of single-chain transgenics.** *Nature* 1992, **355**:224–230.
- 4-11 Receptores de células T $\gamma\delta$ são também gerados por rearranjo gênico**
- Chien, Y.H., Iwashima, M., Kaplan, K.B., Elliott, J.F., and Davis, M.M.: **A new T-cell receptor gene located within the alpha locus and expressed early in T-cell differentiation.** *Nature* 1987, **327**:677–682.
- Hayday, A.C., Saito, H., Gillies, S.D., Kranz, D.M., Tanigawa, G., Eisen, H.N., and Tonegawa, S.: **Structure, organization, and somatic rearrangement of T cell gamma genes.** *Cell* 1985, **40**:259–269.
- Lafaille, J.J., DeCloux, A., Bonneville, M., Takagaki, Y., and Tonegawa, S.: **Junctional sequences of T cell receptor gamma delta genes: implications for gamma delta T cell lineages and for a novel intermediate of V(D)-J joining.** *Cell* 1989, **59**:859–870.
- Tonegawa, S., Berns, A., Bonneville, M., Farr, A.G., Ishida, I., Ito, K., Itoharu, S., Janeway, C.A., Jr., Kanagawa, O., Kubo, R., et al.: **Diversity, development, ligands, and probable functions of gamma delta T cells.** *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991, **292**:53–61.
- 4-12 Diferentes classes de imunoglobulinas são distinguidas pela estrutura de suas regiões constantes de cadeia pesada**
- Davies, D.R., and Metzger, H.: **Structural basis of antibody function.** *Annu. Rev. Immunol.* 1983, **1**:87–117.
- 4-13 As regiões constantes conferem especialização funcional ao anticorpo**
- Helm, B.A., Sayers, I., Higginbottom, A., Machado, D.C., Ling, Y., Ahmad, K., Padlan, E.A., and Wilson, A.P.M.: **Identification of the high affinity receptor binding region in human IgE.** *J. Biol. Chem.* 1996, **271**:7494–7500.
- Jefferis, R., Lund, J., and Goodall, M.: **Recognition sites on human IgG for Fc γ receptors—the role of glycosylation.** *Immunol. Lett.* 1995, **44**:111–117.
- Sensel, M.G., Kane, L.M., and Morrison, S.L.: **Amino acid differences in the N-terminus of C μ 2 influence the relative abilities of IgG2 and IgG3 to activate complement.** *Mol. Immunol.* 1994, **34**:1019–1029.
- 4-14 Células B virgens maduras expressam tanto IgM quanto IgD na sua superfície**
- Abney, E.R., Cooper, M.D., Kearney, J.F., Lawton, A.R., and Parkhouse, R.M.: **Sequential expression of immunoglobulin on developing mouse B lymphocytes: a systematic survey that suggests a model for the generation of immunoglobulin isotype diversity.** *J. Immunol.* 1978, **120**:2041–2049.
- Blattner, F.R., and Tucker, P.W.: **The molecular biology of immunoglobulin D.** *Nature* 1984, **307**:417–422.
- Goding, J.W., Scott, D.W., and Layton, J.E.: **Genetics, cellular expression and function of IgD and IgM receptors.** *Immunol. Rev.* 1977, **37**:152–186.
- 4-15 As formas secretadas e transmembrana das imunoglobulinas são geradas de transcritos alternativos de cadeia pesada**
- Early, P., Rogers, J., Davis, M., Calame, K., Bond, M., Wall, R., and Hood, L.: **Two mRNAs can be produced from a single immunoglobulin μ gene by alternative RNA processing pathways.** *Cell* 1980, **20**:313–319.
- Peterson, M.L., Gimmi, E.R., and Perry, R.P.: **The developmentally regulated shift from membrane to secreted μ mRNA production is accompanied by an increase in cleavage-polyadenylation efficiency but no measurable change in splicing efficiency.** *Mol. Cell. Biol.* 1991, **11**:2324–2327.

- Rogers, J., Early, P., Carter, C., Calame, K., Bond, M., Hood, L., and Wall, R.: **Two mRNAs with different 3' ends encode membrane-bound and secreted forms of immunoglobulin mu chain.** *Cell* 1980, **20**:303–312.
- 4-16 IgM e IgA podem formar polímeros**
- Hendrickson, B.A., Conner, D.A., Ladd, D.J., Kendall, D., Casanova, J.E., Cortes, B., Max, E.E., Neutra, M.R., Seidman, C.E., and Seidman, J.G.: **Altered hepatic transport of IgA in mice lacking the J chain.** *J. Exp. Med.* 1995, **182**:1905–1911.
- Niles, M.J., Matsuuchi, L., and Koshland, M.E.: **Polymer IgM assembly and secretion in lymphoid and nonlymphoid cell-lines—evidence that J chain is required for pentamer IgM synthesis.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995, **92**:2884–2888.
- 4-17 A citidina desaminase induzida por ativação introduz mutações nos genes transcritos nas células B**
- Muramatsu, M., Kinoshita, K., Fagarasan, S., Yamada, S., Shinkai, Y., and Honjo, T.: **Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme.** *Cell* 2000, **102**:553–563.
- Petersen-Mahrt, S.K., Harris, R.S., and Neuberger, M.S.: **AID mutates *E. coli* suggesting a DNA deamination mechanism for antibody diversification.** *Nature* 2002, **418**:99–103.
- Yu, K., Huang, F.T., and Lieber, M.R.: **DNA substrate length and surrounding sequence affect the activation-induced deaminase activity at cytidine.** *J. Biol. Chem.* 2004, **279**:6496–6500.
- 4-18 Os genes da região V rearranjados são posteriormente diversificados por hipermutação somática**
- Basu, U., Chaudhuri, J., Alpert, C., Dutt, S., Ranganath, S., Li, G., Schrum, J.P., Manis, J.P., and Alt, F.W.: **The AID antibody diversification enzyme is regulated by protein kinase A phosphorylation.** *Nature* 2005, **438**:508–511.
- Betz, A.G., Rada, C., Pannell, R., Milstein, C., and Neuberger, M.S.: **Passenger transgenes reveal intrinsic specificity of the antibody hypermutation mechanism: clustering, polarity, and specific hot spots.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993, **90**:2385–2388.
- Chaudhuri, J., Khuong, C., and Alt, F.W.: **Replication protein A interacts with AID to promote deamination of somatic hypermutation targets.** *Nature* 2004, **430**:992–998.
- Di Noia, J. and Neuberger, M.S.: **Altering the pathway of immunoglobulin hypermutation by inhibiting uracil-DNA glycosylase.** *Nature* 2002, **419**:43–48.
- McKean, D., Huppi, K., Bell, M., Straudt, L., Gerhard, W., and Weigert, M.: **Generation of antibody diversity in the immune response of BALB/c mice to influenza virus hemagglutinin.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1984, **81**:3180–3184.
- Weigert, M.G., Cesari, I.M., Yonkovich, S.J., and Cohn, M.: **Variability in the lambda light chain sequences of mouse antibody.** *Nature* 1970, **228**:1045–1047.
- 4-19 Em algumas espécies, a maioria da diversificação gênica nas imunoglobulinas ocorre após o rearranjo gênico**
- Harris, R.S., Sale, J.E., Petersen-Mahrt, S.K., and Neuberger, M.S.: **AID is essential for immunoglobulin V gene conversion in a cultured B cell line.** *Curr. Biol.* 2002, **12**:435–438.
- Knight, K.L., and Crane, M.A.: **Generating the antibody repertoire in rabbit.** *Adv. Immunol.* 1994, **56**:179–218.
- Reynaud, C.A., Bertocci, B., Dahan, A., and Weill, J.C.: **Formation of the chicken B-cell repertoire—ontogeny, regulation of Ig gene rearrangement, and diversification by gene conversion.** *Adv. Immunol.* 1994, **57**:353–378.
- Reynaud, C.A., Garcia, C., Hein, W.R., and Weill, J.C.: **Hypermutation generating the sheep immunoglobulin repertoire is an antigen independent process.** *Cell* 1995, **80**:115–125.
- Vajdy, M., Sethupathi, P., and Knight, K.L.: **Dependence of antibody somatic diversification on gut-associated lymphoid tissue in rabbits.** *J. Immunol.* 1998, **160**:2725–2729.
- 4-20 A troca de classe permite que o mesmo éxon V_H se associe a diferentes genes C_H durante a resposta imune**
- Chaudhuri, J., and Alt, F.W.: **Class-switch recombination: interplay of transcription, DNA deamination and DNA repair.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:541–552.
- Jung, S., Rajewsky, K., and Radbruch, A.: **Shutdown of class switch recombination by deletion of a switch region control element.** *Science* 1993, **259**:984.
- Revy, P., Muto, T., Levy, Y., Geissmann, F., Plebani, A., Sanal, O., Catalan, N., Forveille, M., Dufourcq-Lagelouse, R., Gennery, A., et al.: **Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2).** *Cell* 2000, **102**:565–575.
- Sakano, H., Maki, R., Kurosawa, Y., Roeder, W., and Tonegawa, S.: **Two types of somatic recombination are necessary for the generation of complete immunoglobulin heavy-chain genes.** *Nature* 1980, **286**:676–683.
- Shinkura, R., Tian, M., Smith, M., Chua, K., Fujiwara, Y., and Alt, F.W.: **The influence of transcriptional orientation on endogenous switch region function.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:435–441.

Apresentação de Antígenos para os Linfócitos T

5

Na resposta imune adaptativa, o antígeno é reconhecido por dois grupos distintos de receptores moleculares altamente variáveis – as imunoglobulinas, que servem como receptores de antígeno nas células B, e os receptores antígeno-específicos das células T. Conforme vimos no Capítulo 3, as células T somente reconhecem antígenos que são apresentados nas superfícies celulares. Esses antígenos podem derivar de microrganismos que se replicam no interior das células, como vírus ou bactérias intracelulares, ou patógenos e seus produtos que foram internalizados por endocitose a partir do fluido extracelular. As células infectadas expõem em suas superfícies fragmentos peptídicos oriundos das proteínas dos patógenos, podendo, assim, ser detectadas por células T. Esses peptídeos estranhos são colocados na superfície da célula por intermédio de glicoproteínas celulares especializadas – as moléculas do MHC – também descritas no Capítulo 3. As moléculas do MHC são codificadas em um grande grupo de genes, primeiramente identificados por seus fortes efeitos na resposta imune contra tecidos transplantados. Por esse motivo, o complexo gênico foi chamado de **complexo de histocompatibilidade principal (MHC)**.

Discutiremos, primeiramente, os mecanismos por meio dos quais os antígenos proteicos são degradados em peptídeos no interior das células, e estes são carregados para a superfície, estavelmente ligados às moléculas do MHC. Veremos que há duas classes diferentes de moléculas do MHC, conhecidas como MHC de classe I e de classe II, sendo que cada uma obtém peptídeos de compartimentos celulares diferentes. Peptídeos do citosol são ligados às moléculas do MHC de classe I e reconhecidos por células T CD8, e peptídeos gerados em vesículas intracelulares são ligados às moléculas do MHC de classe II e reconhecidos por células T CD4. Os dois subgrupos funcionais de linfócitos T são assim ativados para iniciar a destruição dos patógenos residentes nesses dois compartimentos celulares. Algumas células CD4 podem ativar células B virgens que tenham internalizado antígenos específicos e, portanto, estimulam a produção de anticorpos contra patógenos extracelulares e seus produtos.

A segunda parte deste capítulo focaliza os genes de MHC I e II e sua notável variabilidade genética. Existem várias moléculas diferentes de MHC em cada classe e cada um dos seus genes é altamente polimórfico, com muitas variantes na população. O polimorfismo desse complexo tem um impacto profundo sobre o reconhecimento do antígeno pelas células T, e a combinação de múltiplos genes e de seu polimorfismo aumenta grandemente a gama de peptídeos que podem ser apresentados às células T por indivíduo e por uma população em risco de infecção por um patógeno. Veremos ainda que o MHC contém outros genes que não aqueles que codificam as moléculas do MHC, e que o produto de muitos desses genes está envolvido na geração de complexos MHC:peptídeo. Consideraremos também um grupo de proteínas codificadas tanto dentro como fora do MHC, similares às moléculas do MHC de classe I, mas que possuem polimorfismo limitado. Elas possuem uma variedade de funções, uma das quais é a apresentação de antígenos lipídicos microbianos para células T e células NK.

A produção dos ligantes dos receptores de células T

A função protetora das células T depende de sua habilidade em reconhecer células que contêm agentes patogênicos ou que internalizaram tais microrganismos ou seus produtos. Os linfócitos T fazem isso mediante o reconhecimento de fragmentos peptídicos de proteínas patogênicas, ligadas às moléculas do MHC na superfície dessas células. A produção de peptídeos de um antígeno intacto envolve a modificação da proteína nativa e é comumente chamada de **processamento do antígeno**. A exposição do peptídeo na superfície celular pelas moléculas do MHC é denominada **apresentação do antígeno**. Já descrevemos a estrutura das moléculas do MHC e vimos como elas ligam os antígenos peptídicos em uma fenda na sua superfície externa (ver Seções 3-13 a 3-16). Neste capítulo, veremos como os peptídeos são gerados, a partir de patógenos presentes no citosol ou nos compartimentos vesiculares das células, e carregados nas moléculas do MHC de classes I e II, respectivamente.

5-1 As moléculas do MHC de classe I e de classe II carregam peptídeos para a superfície celular a partir de dois compartimentos intracelulares distintos

Os agentes infecciosos podem replicar-se em qualquer um dos dois compartimentos distintos dentro das células (Figura 5.1). Vírus e algumas bactérias se multiplicam no citosol ou nos espaços contíguos ao núcleo (Figura 5.2, primeiro quadro), ao passo que muitas bactérias patogênicas e alguns parasitas eucarióticos se replicam nos endossomas e lisossomas que fazem parte do sistema vesicular das células (Figura 5.2, terceiro quadro). Antígenos exógenos derivados de patógenos extracelulares ou outras células infectadas por patógenos também podem entrar no citosol de células apresentadoras de antígeno especializadas (Figura 5.2, segundo), como descreveremos mais adiante. O sistema imune dispõe de diferentes estratégias para eliminar patógenos do citosol ou sistema endossomal. As células infectadas por vírus ou bactérias citosólicas são eliminadas por **células T citotóxicas**; essas células T são caracterizadas pelo correceptor CD8 (ver Seção 3-17). A função das células T CD8 é matar as células infectadas, o que representa um importante meio de eliminação das fontes de novas partículas virais ou bactérias citoplasmáticas, libertando o hospedeiro da infecção.

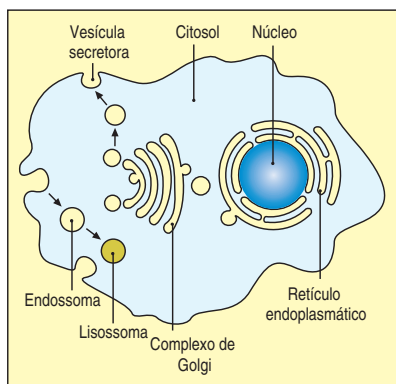
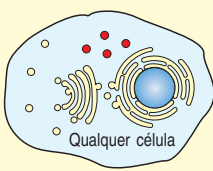
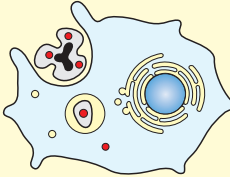
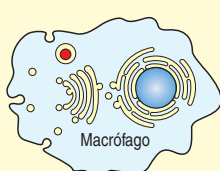
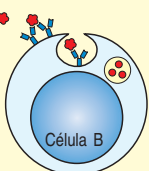


Figura 5.1 Existem dois principais compartimentos intracelulares separados por membranas. O primeiro é o citosol, que também se comunica com o núcleo através dos poros nucleares na membrana nuclear. O segundo é o sistema vesicular, que compreende o retículo endoplasmático, o complexo de Golgi, os endossomas, os lisossomas e outras vesículas intracelulares. O sistema vesicular pode ser visto como em continuidade com o fluido extracelular. As vesículas secretoras brotam do retículo endoplasmático e transportam, via fusão com as membranas do Golgi, seus conteúdos para fora da célula, enquanto o material extracelular é incorporado por endocitose para dentro dos endossomas.

Os patógenos e seus produtos são detectados nos compartimentos vesiculares das células por uma classe diferente de células T, caracterizada pela molécula correceptora CD4 (ver Seção 3-17). As **células T CD4** possuem várias atividades distintas, que são apresentadas pelas diferentes subpopulações efectoras CD4. A primeira subpopulação a ser identificada foi a das células T_H1 , que ativam os macrófagos para a eliminação dos patógenos intravesiculares e também fornecem ajuda às células B para produção de anticorpos, e as células T_H2 , que atuam na resposta a parasitas e auxiliam na produção de anticorpos. Uma subpopulação recentemente isolada de células T CD4 chamada T_H17 é nomeada por produzir a citocina pró-inflamatória, a interleucina 17. Em algumas situações, as células CD4 possuem atividade citotóxica como a das células T CD8. Por exemplo, células T CD4 humanas específicas para o vírus Epstein-Barr (EBV) podem matar células B infectadas com o vírus. Outras subpopulações incluem pelo menos dois tipos de células reguladoras T CD4. Uma é derivada durante o desenvolvimento tímico, e as outras são geradas na periferia, durante uma resposta imune.

Antígenos microbianos podem chegar ao compartimento vesicular por dois caminhos. Algumas bactérias, incluindo as micobactérias que causam a tuberculose e a lepra, invadem os macrófagos e se multiplicam em vesículas intracelulares. Outras bactérias proliferam fora das células, onde causam patologia por meio da secreção de toxinas e outras proteínas. Essas bactérias e seus produtos tóxicos

	Patógenos citosólicos	Apresentação cruzada de antígenos exógenos	Patógenos intravesiculares	Patógenos e toxinas extracelulares
				
Degradado no	Citosol	Citosol (por retrotranslocução)	Vesículas endocíticas (baixo pH)	Vesículas endocíticas (baixo pH)
Peptídeos ligam-se a	MHC de classe I	MHC de classe I	MHC de classe II	MHC de classe II
Apresentado a	Células T CD8 efetoras	Células T CD8 virgens	Células T CD4 efetoras	Células T CD4 efetoras
Efeito sobre a célula apresentadora	Morte celular	A célula apresentadora, normalmente uma célula dendrítica, ativa a célula T CD8	Ativação para destruir bactérias e parasitas intravesiculares	Ativação de células B para a secreção de Ig para eliminação de bactérias e toxinas extracelulares

podem ser internalizados por fagocitose, endocitose ou macropinocitose para dentro de vesículas intracelulares que, então, apresentam antígeno para as células T. Estas incluem as células dendríticas especializadas em iniciar as respostas de células T (ver Seção 1-7), os macrófagos especializados em absorver material particulado (ver Seção 2-4) e as células B, que internalizam eficientemente o antígeno específico pela endocitose mediada pelo receptor do antígeno ligado à sua imunoglobulina de superfície (Figura 5.2, quarto quadro).

As moléculas do MHC de classe I apresentam peptídeos originados no citosol para a superfície celular, onde são reconhecidos pelas células T CD8, ao passo que as moléculas do MHC de classe II apresentam os peptídeos provenientes do sistema vesicular para a superfície celular, onde são reconhecidos pelas células T CD4. Como vimos na Seção 3-17, a especificidade dessa reação deve-se ao fato de que as moléculas CD8 e CD4 ligam moléculas do MHC de classe I e de classe II, respectivamente. As diferentes atividades das células T CD4 e CD8 podem ser basicamente vistas como adaptadas para lidar com patógenos encontrados em diferentes compartimentos celulares, mas, como veremos, existe uma comunicação significativa entre esses dois caminhos.

5-2 Os peptídeos que se ligam às moléculas do MHC de classe I são transportados ativamente do citosol para o retículo endoplasmático

As cadeias polipeptídicas de proteínas destinadas à superfície celular, incluindo as cadeias de moléculas do MHC, são translocadas durante a síntese para o lúmen do retículo endoplasmático. Ali, as duas cadeias de cada molécula do MHC dobram-se corretamente e liam-se uma à outra. Isso significa que o sítio de ligação do peptídeo da molécula do MHC de classe I é formado no lúmen do retículo endoplasmático e nunca é exposto ao citosol. Os fragmentos antigênicos que se ligam às moléculas de classe I, contudo, são derivados tipicamente de proteínas virais degradadas no citosol. Isso levantou a questão: como os peptídeos derivados de proteínas virais no citosol são capazes de se ligar às moléculas do MHC de classe I para sua apresentação na superfície celular?

A resposta é que os peptídeos são transportados do citosol para o retículo endoplasmático. As primeiras pistas para esse mecanismo de transporte provêm de células mutantes, portadoras de um defeito na apresentação dos antígenos pelas

Figura 5.2 Os patógenos e seus produtos podem ser encontrados no compartimento citosólico ou no compartimento vesicular das células. Primeiro quadro: todos os vírus e algumas bactérias se replicam no compartimento citosólico. Seus antígenos são apresentados por moléculas do MHC de classe I às células T CD8. Segundo quadro: antígenos exógenos de uma célula moribunda infectada por um vírus que é fagocitada por uma célula dendrítica podem ser retrotransportados para o citosol, onde podem ser degradados e colocados em moléculas do MHC classe I. Essa apresentação cruzada é importante para capacitar as células dendríticas a ativarem células virgens T CD8 específicas para vírus que não infectam as próprias células dendríticas. Terceiro quadro: outras bactérias e alguns parasitas são capturados para dentro dos endossomos, normalmente por células fagocíticas especializadas, como os macrófagos. Ali, eles são mortos e degradados, ou, em alguns casos, sobrevivem e proliferam dentro das vesículas. Seus antígenos são apresentados por moléculas do MHC de classe II para células T CD4. Quarto quadro: proteínas derivadas de patógenos extracelulares podem entrar no sistema vesicular das células ao se ligarem a receptores de superfície e, a seguir, serem endocitadas. Isso está ilustrado por proteínas que se ligam à imunoglobulina de superfície da célula B (o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi foram omitidos para simplificação). As células B apresentam esses antígenos às células T CD4, que podem, então, estimular as células B a produzirem anticorpos. Outros tipos de células que possuem receptores para as porções Fc das moléculas de anticorpo podem também internalizar antígenos dessa forma e são capazes de ativar as células T.

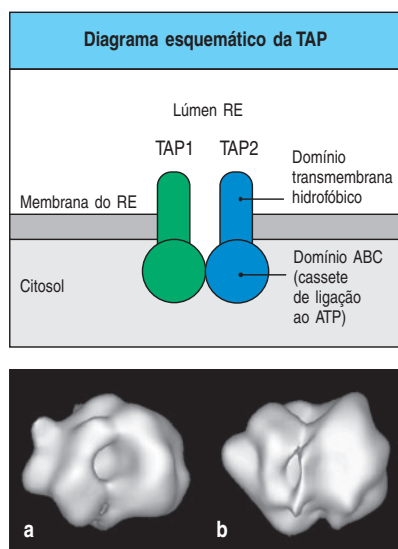


Figura 5.3 TAP-1 e TAP-2 formam um transportador de peptídeos na membrana do retículo endoplasmático. Todas as transportadoras da família cassete que se liga ao ATP (ABC-ATP *binding cassette*) são compostas de quatro domínios, como mostra o quadro superior desta figura. Dois domínios transmembrana hidrofóbicos que possuem múltiplas regiões transmembrana e dois domínios de ligação ao ATP. TAP-1 e TAP-2, cada uma, codifica uma cadeia polipeptídica com um domínio hidrofóbico e um domínio que se liga ao ATP, e as duas cadeias juntam-se para formar um heterodímero formando um transportador de quatro domínios. A partir de similaridades entre as moléculas TAP e outros membros da família transportadora ABC, acredita-se que domínios de ligação ao ATP ficam dentro do citosol, ao passo que os domínios hidrofóbicos se projetam através da membrana para dentro do lúmen do retículo endoplasmático (RE), formando um canal através do qual os peptídeos podem passar, como mostra, no quadro inferior, uma reconstrução por microscopia eletrônica da estrutura do heterodímero TAP-1:TAP-2. Em **a**, vemos a superfície da TAP que fica no lúmen do retículo endoplasmático, e em **b**, vemos a parte que fica no plano da membrana do RE. Os domínios de ligação ao ATP formam dois lobos abaixo dos domínios transmembrana e não são visíveis aqui. (Quadro inferior é cortesia de G. Velarde.)

moléculas do MHC de classe I. Embora as duas cadeias das moléculas do MHC de classe I sejam normalmente sintetizadas nessas células, existem muito menos proteínas do MHC de classe I do que o normal na superfície celular. Esse defeito pode ser corrigido pela adição de peptídeos sintéticos ao meio de cultura das células, sugerindo que a mutação afeta o suprimento de peptídeos para as moléculas do MHC de classe I. Essa mutação também significa que o peptídeo é necessário ao aparecimento e à manutenção das moléculas do MHC classe I na superfície celular, e foi a primeira indicação de que as moléculas do MHC são instáveis na ausência do peptídeo ligado.

A análise do DNA das células mutantes mostrou que dois genes codificadores dos membros da família de proteínas do cassete de ligação de ATP, ou ABC, eram mutantes ou ausentes nessas células. As proteínas ABC fazem o transporte de íons, açúcares, aminoácidos ou peptídeos através da membrana de vários tipos celulares, incluindo as bactérias. As duas proteínas ABC ausentes nas células mutantes estão normalmente associadas à membrana do retículo endoplasmático. A transfecção das células mutantes com ambos os genes restaura a capacidade de apresentação de peptídeos das moléculas do MHC de classe I. Essas proteínas são atualmente chamadas de **transportadores associados com processamento do antígeno 1 e 2 (TAP-1 e TAP-2)**. Essas duas moléculas TAP formam um heterodímero (Figura 5.3), e mutações em qualquer um dos genes TAP impedem a apresentação de antígenos pelas moléculas do MHC de classe I. A infecção viral da célula aumenta a chegada de peptídeos citosólicos no retículo endoplasmático. Os genes *TAP-1* e *TAP-2* mapeiam dentro do próprio MHC (ver Seção 5-11) e são induzidos por interferons, os quais são produzidos em resposta à infecção viral.

Em testes *in vitro*, usando frações de células normais, as vesículas microssômicas que mimetizam o retículo endoplasmático internalizam peptídeos, que se ligarão a moléculas do MHC de classe I, já presentes no lúmen do microssoma. Vesículas provenientes de células deficientes de TAP-1 ou TAP-2 não transportam peptídeos. O transporte peptídico para microssomas normais requer a hidrólise do ATP, comprovando que o complexo TAP-1 e TAP-2 é um transportador de peptídeos dependente de ATP. Experimentos semelhantes mostram que o complexo TAP possui alguma especificidade para os peptídeos que transportará. Ele prefere peptídeos entre oito e dezesseis aminoácidos, portadores de resíduos hidrofóbicos ou básicos no terminal carboxila – características exatas dos peptídeos que se ligam a moléculas do MHC de classe I (ver Seção 3-14) – e tem uma tendência para resíduos prolina nos primeiros três aminoácidos aminoterminais. A descoberta da TAP explicou como os peptídeos virais ganham acesso ao lúmen do retículo endoplasmático e se ligam a moléculas do MHC de classe I, mas fica em aberto a questão de como esses peptídeos são gerados.

5-3 Os peptídeos para transporte dentro do retículo endoplasmático são gerados no citosol

As proteínas celulares são continuamente degradadas e substituídas por outras proteínas recentemente sintetizadas. Grande parte da degradação proteica citoplasmática é realizada por um grande complexo de proteases multicatalíticas chamado de **proteossoma**. Este é um grande complexo cilíndrico de 28 subunidades, arranjadas em quatro anéis empilhados, cada um com sete subunidades. Ele possui um centro vazio circundado pelos sítios ativos das subunidades proteolíticas. As proteínas a serem degradadas são introduzidas no centro do proteossoma e ali degradadas em pequenos peptídeos, que são então liberados.

Diversas linhas de evidência sugerem o proteossoma na produção de peptídeos ligantes para moléculas do MHC de classe I. O proteossoma participa da via de degradação de proteínas citoplasmáticas dependente de ubiquitina, e, experimentalmente, a marcação de proteínas com ubiquitina também resulta em uma apresentação mais eficiente de seus peptídeos pelas moléculas do MHC de classe

I. Inibidores da atividade proteolítica do proteossoma também inibem a apresentação de antígenos pelas moléculas do MHC de classe I. Não se sabe se o proteossoma é a única protease citoplasmática capaz de executar essa tarefa.

Duas subunidades de proteossoma, chamadas LMP2 (ou b1i) e LMP7 (ou b5i), são codificadas no MHC, perto dos genes *TAP-1* e *TAP-2*. Da mesma maneira que as moléculas do MHC de classe I e TAP, elas são induzidas por interferons, os quais são produzidos em resposta à infecção viral. LMP2 e LMP7 substituem as duas subunidades expressas constitutivamente do proteossoma. Uma terceira subunidade, MECL-1 (também conhecida como b2i), a qual não é codificada no MHC, também é induzida pelo interferon e também desloca uma subunidade proteossômica constitutiva. O proteossoma, portanto, pode existir em duas formas – o proteossoma constitutivo, encontrado em todas as células, e o **imunoproteossoma**, encontrado nas células estimuladas com interferons. As três subunidades induzíveis do imunoproteossoma e suas contrapartidas constitutivas podem ser as proteases ativas dos proteossomas. A substituição dos componentes constitutivos por suas contrapartidas no imunoproteossoma parece modificar a especificidade do proteossoma, de modo a aumentar a clivagem de polipeptídeos após os resíduos hidrofóbicos e reduzir a clivagem após os resíduos ácidos. Isso produz peptídeos com resíduos carboxiterminais, que são os resíduos de ancoramento preferidos para a ligação peptídica pela maioria das moléculas do MHC de classe I, sendo também as estruturas preferidas para o transporte pelo TAP.

A produção de peptídeos antigênicos pelo proteossoma é aumentada por uma modificação posterior no proteossoma induzida pelo interferon- γ (IFN- γ). Isto é a ligação do proteossoma a um complexo proteico chamado de complexo ativador do proteossoma PA28. PA28 é um anel de seis ou sete membros composto por duas proteínas PA28 α e PA28 β , ambas induzidas pelo IFN- γ . Os anéis da PA28

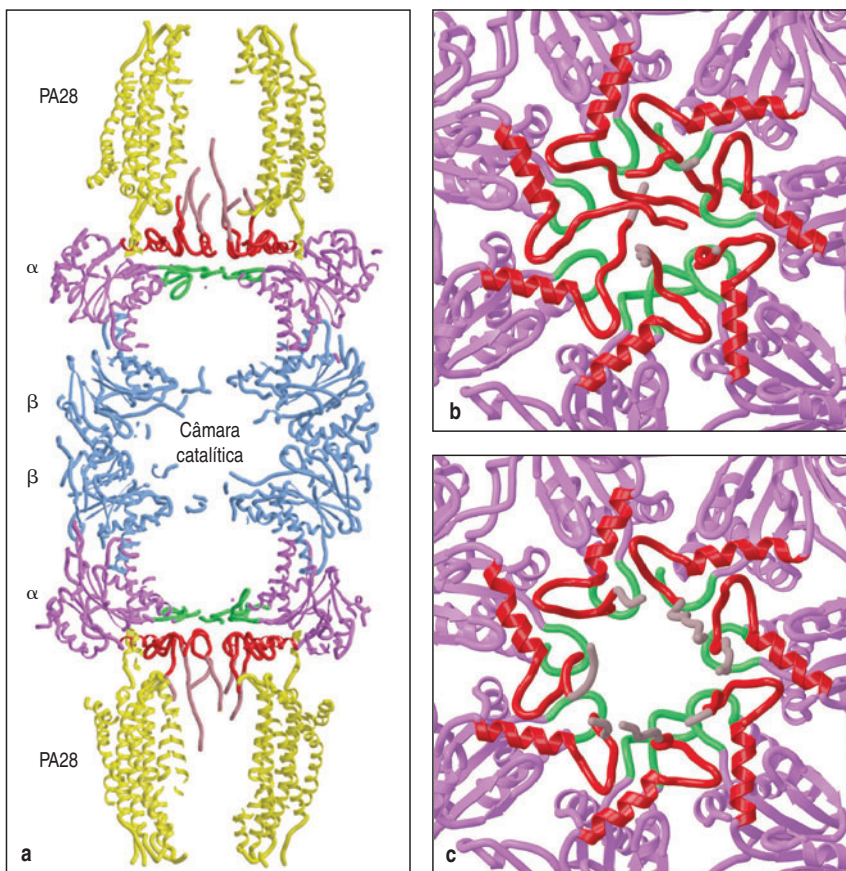


Figura 5.4 O ativador PA28 do proteossoma liga-se a ambas as terminações do proteossoma. Quadro a: os anéis heptaméricos do ativador de proteossoma PA28 (em amarelo) interage com as subunidades α (rosa) em ambas as terminações do proteossoma central (as subunidades β que formam o domínio catalítico do cerne estão em azul). Dentro desta região, está o *anel- α* (verde), uma estreita abertura anelar, que está normalmente bloqueada por outras α -unidades (mostradas em vermelho). Quadro b: vista de perto do *anel- α* ; Quadro c: ligação do PA28 (não mostrado) ao proteossoma muda a conformação das subunidades α , movendo as partes da molécula que bloqueiam o *anel- α* e, abrindo, assim, o final do cilindro. (Cortesia de F. Whitby.)

podem ligar-se a qualquer das extremidades do cilindro proteossômico e, ao abrir as extremidades, aumentam a taxa de liberação dos peptídeos pelo proteossoma (Figura 5.4). Além de simplesmente garantir mais peptídeos, o aumento de efluxo permite que peptídeos potencialmente antigênicos escapem desse processamento adicional que pode destruir sua antigenicidade.

A tradução de mRNAs próprios ou derivados de patógenos no citoplasma não apenas gera proteínas apropriadamente dobradas, mas também uma quantidade significativa – possivelmente até 30% – de peptídeos e de proteínas conhecidos como **produtos ribossomais defeituosos (DRiPs)**. Estes incluem peptídeos traduzidos de íntrons em mRNAs imprópriamente editados, traduções de troca de fase de leitura e proteínas dobradas imprópriamente. DRiPs são reconhecidos e marcados pela ubiquitina para degradação rápida pelo proteossoma. Esse processo, aparentemente tendendo ao desperdício, assegura que tanto proteínas próprias quanto derivadas de patógenos gerem abundantes peptídeos para entregar ao proteossoma para apresentação por proteínas MHC classe I. O proteossoma também pode aumentar a variedade de peptídeos através de um processo de excisão, no qual um segmento interno de uma proteína é removido, e os peptídeos não-contíguos são reunidos e usados como peptídeo apresentado pelo MHC I. Apesar de não estar claro quão frequentemente esse processo ocorre, há vários exemplos de células T CD8 específicas para tumores que reconhecem peptídeos antigênicos formados dessa maneira.

O proteossoma produz peptídeos que estão prontos para serem colocados no retículo endoplasmático. Neste estágio, as chaperonas celulares, como o complexo anel TCP-1 (TRiC), uma chaperona grupo II, protegem esses peptídeos da degradação completa no citoplasma. Muitos desses peptídeos são, contudo, mais longos dos que os que podem ligar-se a moléculas do MHC classe I. Assim, a clivagem no proteossoma pode não ser o único processamento de antígenos de moléculas do MHC classe I. Existe boa evidência de que as extremidades carboxiterminais dos antígenos peptídeos são de fato produzidas nos proteossomas. As extremidades amino podem ser produzidas por outro mecanismo. Os peptídeos longos demais para ligarem-se a moléculas do MHC classe I podem ainda ser transportados para o retículo endoplasmático, onde suas extremidades amino podem ser aparadas por uma aminopeptidase chamada de **aminopeptidase associada com processamento antigênico no retículo endoplasmático (ERAAP)**. Como outros componentes do caminho de apresentação de antígeno, ERAAP tem sua produção aumentada por IFN- γ . Camundongos deficientes em ERAAP têm dificuldade em colocar peptídeos nas moléculas do MHC classe I e têm as respostas T CD8 defeituosas, indicando que ERAAP é uma aminopeptidase essencial e única nesse caminho de processamento antigênico.

5-4 O transporte retrógrado do retículo endoplasmático para o citosol permite que as proteínas exógenas sejam processadas para apresentação cruzada por moléculas do MHC de classe I

As moléculas do MHC de classe I também apresentam peptídeos derivados de proteínas de membrana e proteínas secretadas, por exemplo, as glicoproteínas dos envelopes virais. As proteínas secretadas e de membrana são, normalmente, translocadas para o lúmen do retículo endoplasmático durante sua biossíntese, e no entanto, os peptídeos ligados por moléculas do MHC de classe I sugerem que tais proteínas são degradadas no citosol. Carboidratos ligados à asparagina, normalmente presentes em proteínas ligadas à membrana ou secretadas, podem ser removidos do citosol por reações enzimáticas que mudam um resíduo de asparagina para ácido aspártico, e essa mudança diagnóstica na sequência pode ser observada em alguns peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe I. Atualmente, parece que as proteínas do retículo endoplasmático podem retornar ao citosol pelo mesmo sistema de translocação pelo qual elas foram inicialmente transportadas para o retículo pela primeira vez. Esse mecanismo recém-descoberto, conhecido como **translocação retrógrada (retrotranslocação)**, pode ser o

mecanismo normal pelo qual as proteínas do retículo são renovadas, e proteínas incorretamente pregueadas no retículo endoplasmático são removidas e degradadas. Uma vez no citosol, os polipeptídeos são degradados nos proteossomas. Os fragmentos peptídicos resultantes podem, então, ser transportados de volta ao lúmen do retículo via TAP e ligados às moléculas do MHC de classe I.

Devido a esse mecanismo de retrotranslocação, as moléculas do MHC classe I podem também apresentar peptídeos derivados de proteínas de outras células que foram endocitadas para dentro do sistema vesicular a partir do ambiente extracelular. Estas incluem, por exemplo, proteínas de células infectadas por vírus ou de um tecido transplantado. A apresentação de antígenos exógenos por moléculas do MHC classe I para células T CD8 é chamada de **apresentação cruzada** (ver Figura 5.2) e foi primeiramente reconhecida em meados dos anos 1970, muito antes do mecanismo ser compreendido. Em um experimento antigo documentando a apresentação cruzada, células de baço de um camundongo de um tipo de MHC, H-2^b, foram injetadas em um receptor H-2^{bxd} (que expressa ambos os tipos de MHC b e d). Os camundongos também diferiam nos genes fora do MHC. Supreendentemente, algumas células T CD8 responderam aos antígenos “estranhos” expressos pelas células imunizantes, apesar de que se esperaria apenas uma resposta T CD4 a esses antígenos exógenos. Essas respostas foram restritas às moléculas do MHC classe I H-2^d. Esse resultado foi interpretado como significando que as células T CD8 podiam reagir contra peptídeos que eram derivados de células imunizantes, mas eram apresentados por uma molécula do MHC classe I do hospedeiro.

O reconhecimento da apresentação cruzada precedeu o reconhecimento de que a retrotranslocação estava envolvida. Como as proteínas derivadas exogenamente eram colocadas no citosol das células do hospedeiro era, no início, um quebra-cabeça. O maquinário bioquímico preciso envolvido na retrotranslocação é o objeto de pesquisas atuais, mas uma vez que as proteínas exógenas alcançam o citosol, elas podem ser degradadas pelo proteossoma, e seus peptídeos, transportados de volta no retículo endoplasmático e colocados de volta em moléculas do MHC classe I. A apresentação cruzada ocorre não apenas para antígenos em tecidos ou células enxertadas, como no experimento original descrito, mas também em resposta a antígenos virais, bacterianos e tumorais. A apresentação cruzada ocorre particularmente bem em uma subpopulação de células dendríticas que expressam CD8 na sua superfície; elas são particularmente eficientes em adquirir antígenos exógenos para dentro do sistema endossomal por fagocitose e translocá-los dali para o citosol para processamento e subsequente apresentação por moléculas do MHC classe I. Este caminho é importante para ativar células T CD8 virgens contra vírus que não infectam células apresentadoras de antígeno, como células dendríticas.

5-5 Moléculas do MHC de classe I recém-sintetizadas são retidas no retículo endoplasmático até que se liguem a peptídeos

A ligação do peptídeo é um passo importante na aquisição de um estado estável pelas moléculas do MHC de classe I. Quando o suprimento de peptídeos para o retículo é interrompido, como nas células TAP mutantes, moléculas do MHC de classe I são mantidas no retículo em um estado parcialmente pregueado. Isso explica por que as células mutantes em *TAP-1* e *TAP-2* falham na expressão de moléculas do MHC de classe I em sua superfície. O dobramento e a montagem de uma molécula completa do MHC de classe I (ver Figura 3.20) depende da associação da cadeia α do MHC de classe I com a β_2 -microglobulina, e depois com o peptídeo. Esse processo envolve inúmeras proteínas acessórias com função de chaperonas. Somente quando um peptídeo se liga à molécula do MHC de classe I é que ela é liberada do retículo e pode migrar para a superfície celular.

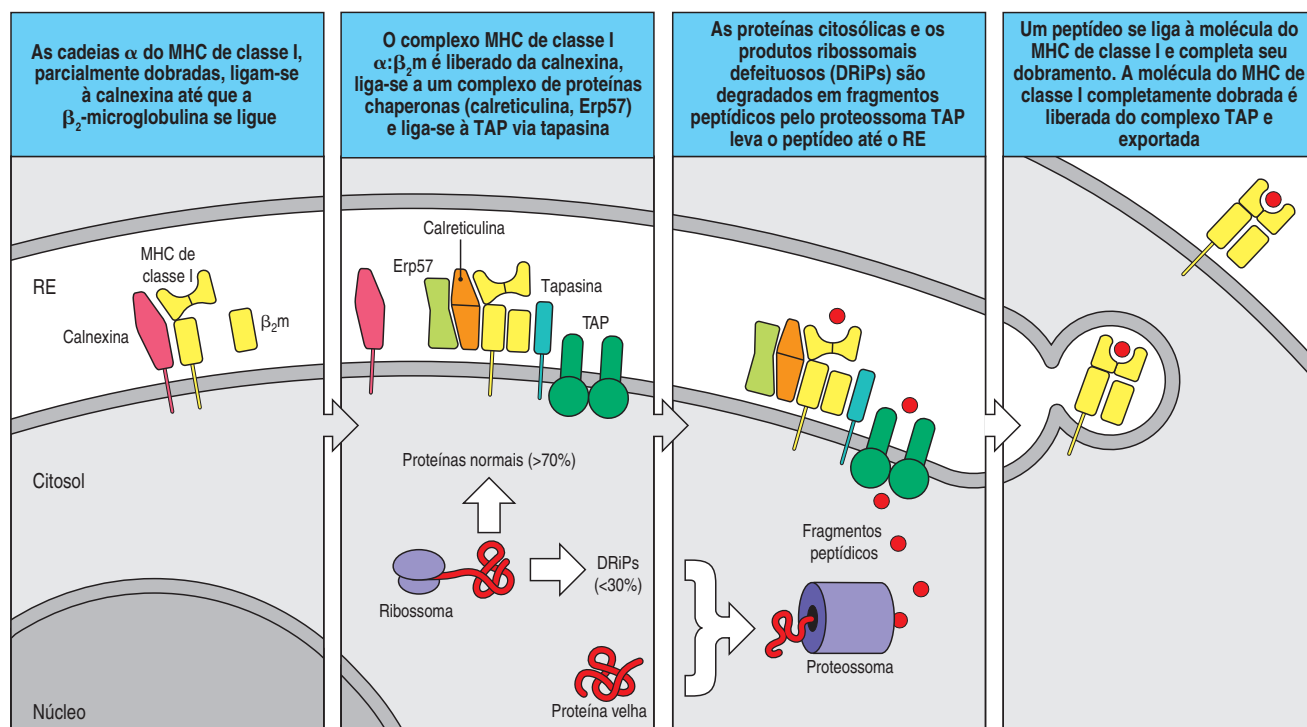
No homem, as cadeias α do MHC de classe I que entram no retículo endoplasmático se ligam a uma chaperona, chamada **calnexina**, capaz de reter a molécula do MHC de classe I em um estado parcialmente pregueado no retículo endoplas-

Figura 5.5 Moléculas do MHC de classe I não deixam o retículo endoplasmático a menos que estejam ligadas a peptídeos. As cadeias α do MHC de classe I recém-sintetizadas são organizadas no retículo endoplasmático com uma proteína que se liga à membrana, a calnexina. Quando este complexo se liga à β_2 -microglobulina (β_2m), o dímero cadeia α do MHC classe I: β_2m dissocia-se da calnexina, e a molécula de classe I parcialmente dobrada, então, liga-se ao transportador de peptídeos TAP, interagindo com a molécula associada a TAP, a tapasina. As moléculas chaperonas, calreticulina e Erp57 também se ligam para formar parte desse complexo. A molécula MHC de classe I é retida dentro do retículo endoplasmático até ser liberada pela ligação a um peptídeo, o que completa a organização da molécula de classe I. Mesmo na ausência de infecção, existe um fluxo contínuo de peptídeos do citosol para dentro do retículo endoplasmático. Produtos ribossomais defeituosos (DRIps) e proteínas velhas marcadas para destruição são degradadas no citoplasma pelo proteossoma para gerar peptídeos que são transportados para o lúmen do retículo endoplasmático pela TAP, como mostrado aqui, e alguns ligarão as moléculas do MHC classe I. Uma vez que o peptídeo se ligou à molécula do MHC, o complexo peptídeo:MHC deixa o retículo endoplasmático e é transportado através do complexo de Golgi para a superfície celular.

mático (Figura 5.5). A calnexina também se associa com receptores de células T, com imunoglobulinas e moléculas do MHC de classe II parcialmente dobradas, possuindo, assim, um papel central na montagem de muitas moléculas imunológicas. Quando a β_2 -microglobulina se liga à cadeia α , o complexo do heterodímero parcialmente pregueado $\alpha:\beta_2$ -microglobulina se dissocia da calnexina e se liga a um complexo de proteínas de chamado complexo de carregamento do MHC de classe I. Um componente desse complexo – **calreticulina** – é similar à calnexina e provavelmente exerce funções de chaperona. Um segundo componente do complexo é a **tapasina** associada à proteína TAP-1, codificada por um gene dentro do MHC. A tapasina forma uma ponte entre a molécula do MHC de classe I e a TAP, permitindo que o heterodímero parcialmente pregueado da $\alpha:\beta_2$ -microglobulina espere o transporte do peptídeo adequado do citosol. Um terceiro componente desse complexo é a chaperona **Erp57** – uma tiol-oxirredutase que possui a função de quebrar e corrigir pontes de dissulfeto no domínio α_2 do MHC de classe I durante a ligação com o peptídeo. A calnexina, a Erp57 e a calreticulina se ligam a várias glicoproteínas durante sua montagem no retículo e talvez façam parte de um mecanismo geral de controle de qualidade celular.

O componente final desse complexo é a própria molécula TAP, cujo papel como transportadora é também o mais compreendido. Os outros componentes parecem ser essenciais, tanto para manter a molécula do MHC de classe I em um estado receptivo para o peptídeo quanto para desempenhar um papel na edição do peptídeo, permitindo a substituição de peptídeos com baixa afinidade ligados à molécula do MHC de classe I por peptídeos com alta afinidade. Certamente, células deficientes em tapasina ou em calreticulina mostram defeitos na montagem de moléculas do MHC de classe I e expressam moléculas do MHC de classe I na superfície de células contendo peptídeos de baixa afinidade e em quantidade abaixo do ideal.

A ligação de um peptídeo ao heterodímero parcialmente dobrado por fim libera-o do complexo TAP:tapasina:calreticulina:Erp57. A molécula do MHC de classe I completamente dobrada e o peptídeo a ela complexado podem agora deixar o retículo endoplasmático e ser transportados à superfície celular. Não está claro ainda se o



complexo exerce um papel no carregamento direto dos peptídeos às moléculas do MHC de classe I, ou se a ligação apenas permite que a molécula do MHC de classe I procure os peptídeos transportados pela TAP antes que se difundam pelo lúmen do retículo endoplasmático e sejam levados de volta ao citosol. A maioria dos peptídeos transportados pela TAP não se associarão a moléculas do MHC naquela célula e serão rapidamente retirados do retículo endoplasmático. Há evidências de que eles são transportados de volta para o citosol por um mecanismo de transporte dependente de ATP, diferentemente do transportador TAP, conhecido como o complexo Sec61.

Em células com genes *TAP* mutantes, as moléculas do MHC de classe I no retículo são instáveis e são eventualmente translocadas de volta ao citosol, onde são degradadas. Dessa forma, a molécula do MHC de classe I deve-se ligar no peptídeo para completar o preguueamento e ser transportada a seguir. Em células não-infectadas, os peptídeos derivados de proteínas próprias se encaixam no sulco de ligação peptídica de moléculas maduras do MHC de classe I e são levados para a superfície celular. Em células normais, as moléculas do MHC de classe I são retidas no retículo por algum tempo, sugerindo que um excesso de peptídeos está sendo apresentado a elas. Isso é muito importante para as moléculas do MHC de classe I, porque elas devem estar imediatamente disponíveis para o transporte de peptídeos virais para a superfície celular se a célula for infectada.

5-6 Muitos vírus produzem imunoevasinas que interferem na apresentação de antígeno por moléculas do MHC de classe I

A apresentação de peptídeos virais por moléculas do MHC de classe I sinaliza para as células T CD8 que elas matem as células infectadas. Alguns vírus produzem proteínas, chamadas **imunoevasinas**, permitindo ao vírus escapar desse reconhecimento ao impedir o aparecimento de complexos peptídeo:MHC de classe I na superfície da célula infectada (Figura 5.6). Algumas imunoevasinas virais bloqueiam a entrada de peptídeos no retículo endoplasmático tendo como alvo a transportadora TAP (Figura 5.7, primeiro quadro). O vírus do herpes simples,

Vírus	Proteína	Categoria	Mecanismo
Herpes simples vírus 1	ICP47	Bloqueia entrada do peptídeo ao retículo endoplasmático	Bloqueia a ligação do peptídeo na TAP
Citomegalovírus humano (HCMV)	US6		Inibe a atividade ATPásica da TAP
Vírus herpes bovino	UL49.5		Inibe o transporte de peptídeo pela TAP
Adenovírus	E19	Retenção do MHC de classe I no retículo endoplasmático	Inibidor competitivo da tapasina
HCMV	US3		Bloqueia a função da tapasina
Citomegalovírus murino (CMV)	M152		Desconhecida
HCMV	US2	Degradação do MHC de classe I (deslocamento)	Transporta algumas moléculas de classe I recém-sintetizadas para o citosol
Gama herpes vírus 68 murino	mK3		Atividade de ligase da E3-ubiquitina
CMV murino	m4		Interfere no reconhecimento por linfócitos T citotóxicos por um mecanismo desconhecido

Figura 5.6 As imunoevasinas produzidas por vírus interferem no processamento do antígeno que se liga às moléculas do MHC de classe I.

por exemplo, produz uma proteína, ICP47, que se liga à superfície citosólica da TAP e evita que peptídeos entrem pela transportadora. A proteína US6 do citomegalovírus humano evita o transporte de peptídeos ao inibir a atividade ATPásica da TAP, e a proteína UL49.5 do vírus do herpes bovina inibe o transporte de peptídeos pela TAP. Os vírus podem ainda evitar que complexos MHC:peptídeo cheguem à superfície celular ao reter moléculas de MHC classe I no retículo endoplasmático (Figura 5.7, segundo quadro). A proteína E19 do adenovírus interage com certas proteínas MHC classe I e contém um motivo que retém o complexo proteico no retículo endoplasmático. E19 também evita a interação TAP-tapasina requerida para a colocação de peptídeos na molécula do MHC classe I. Várias proteínas virais podem catalisar a degradação de moléculas do MHC classe I recém-sintetizadas por um processo conhecido como **deslocamento**, que inicia a rota normalmente utilizada para degradar proteínas maldobradas do retículo endoplasmático, direcionando-as de volta ao citosol. Por exemplo, a proteína US11 do citomegalovírus humano liga-se a moléculas do MHC classe I nascentes e em conjunto com uma proteína ubiquita do retículo endoplasmático, derlin-1, entrega-os ao citosol, onde são degradadas (Figura 5.7, terceiro quadro). A maioria das imunoevasinas vêm de vírus de DNA como a família dos herpesvírus, que possuem genomas extensos e cuja estratégia de replicação no hospedeiro envolve um período de latência ou quiescência.

5-7 Os peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II são produzidos em vesículas endocíticas acidificadas

Várias classes de patógenos, incluindo o protozoário *Leishmania* e as micobactérias que causam a lepra e a tuberculose, replicam-se em vesículas intracelulares em macrófagos. Como residem em vesículas circundadas por membranas, as proteínas desses patógenos não são normalmente acessíveis aos proteossomas no citosol. Em vez disso, após a ativação do macrófago, as proteínas nas vesículas, que são normalmente proteínas globulares estabilizadas por ligações dissulfeto intermoleculares, são reduzidas e degradadas por proteases em fragmentos peptídicos que se ligam a moléculas do MHC de classe II. Dessa forma, elas são enviadas para a superfície celular, onde são reconhecidas pelas células T CD4. Os patógenos extracelulares e as proteínas que são internalizadas nas vesículas endocíticas são também processadas por esta rota, e seus peptídeos são apresentados para as células T CD4 (Figura 5.8).

A maior parte do que sabemos sobre o processamento de proteínas nas vesículas provém de experimentos nos quais proteínas simples são fornecidas a macrófagos que as capturam por endocitose; assim, o processamento do antígeno adicionado pode ser quantificado. As proteínas que se ligam a imunoglobulinas de superfície nas células B e que são internalizadas por endocitose mediada pelo receptor são processadas pela mesma via. As proteínas que entram nas células por endocitose são apresentadas aos **endossomas**, os quais se tornam progressivamente ácidos à medida que avançam no interior da célula, eventualmente se fusionando com lisossomas. Os endossomas e os lisossomas contêm proteases, conhecidas como proteases ácidas, que são ativadas em pH baixo e eventualmente degradam os

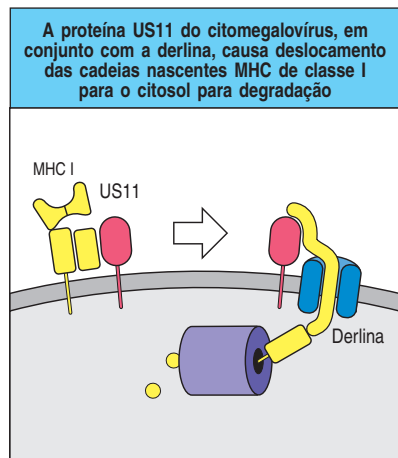
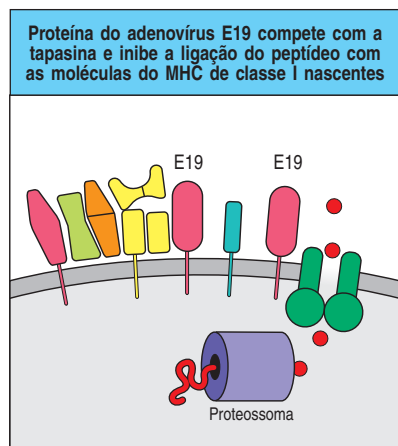
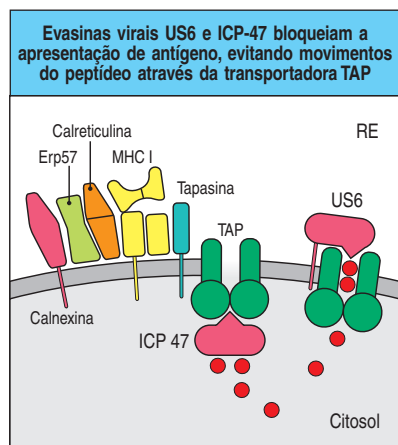
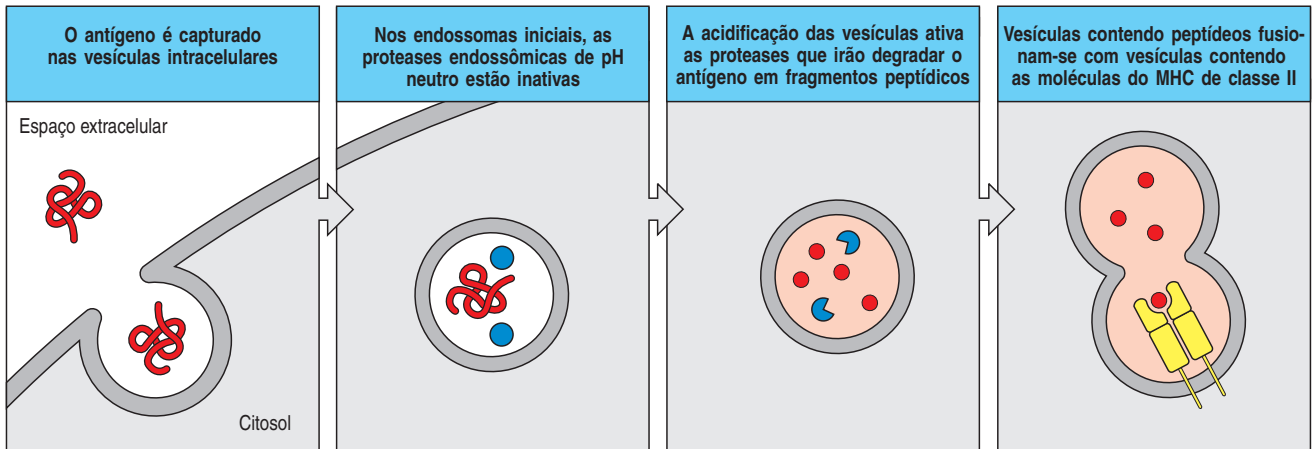


Figura 5.7 O complexo carregador de peptídeos no retículo endoplasmático é alvo das imunoevasinas virais. O primeiro quadro mostra o bloqueio de entrada no retículo endoplasmático (RE). A proteína ICP47 citosólica do vírus HSV-1 evita que os peptídeos se liguem à TAP no citosol, enquanto que a proteína US6 do CMV humano interfere com a transferência dependente dos peptídeos através da TAP. O quadro do centro mostra a retenção das moléculas do MHC de classe I no RE pela proteína do adenovírus E19.

Esta liga-se a certas moléculas do MHC e as retém no RE através de uma sequência motivo de retenção no RE, competindo ao mesmo tempo com a tapasina para evitar a associação com a TAP e a ligação ao peptídeo. O quadro de baixo mostra a proteína US11 do CMV humano associando-se a novas moléculas do MHC de classe I recém-sintetizadas e as direciona de volta para o citosol através de um canal de membrana, o derlin-1. Uma vez no citosol, a proteína MHC é marcada para degradação no proteossoma.



antígenos proteicos localizados nas vesículas. Partículas de maior tamanho, internalizadas por fagocitose ou micropinocitose, também utilizam essa via de processamento de antígeno.

Drogas como a cloroquina, que eleva o pH dos endossomas, tornando-os menos ácidos, inibem a apresentação de antígenos que entram nas células por essa via, sugerindo que as proteases ácidas são responsáveis pelo processamento do antígeno internalizado. Entre essas proteases ácidas estão as cisteínas proteases catépsinas B, D, S e L, sendo esta última a enzima mais ativa dessa família de proteases. O processamento de antígenos pode ser mimetizado, de certa forma, pela digestão de proteínas com essas enzimas *in vitro*, em pH ácido. As catépsinas S e L podem ser as proteases predominantemente envolvidas no processamento de antígenos vesiculares; camundongos que não expressam as catépsinas B ou D fazem apresentação de antígeno normalmente, e camundongos com mutações na catépsina S apresentam alguma deficiência no processamento de antígenos. É provável que o repertório geral de peptídeos produzidos dentro da via endossômica reflita a atividade das diversas proteases encontradas nos compartimentos endossômicos e lisossômicos.

As pontes dissulfeto, principalmente as intramoleculares, podem exigir redução antes que as proteínas que as contêm possam ser digeridas nos endossomas. Uma tiol-redutase induzida por IFN- γ presente no compartimento endossômico, a GILT (*gamma interferon-induced lysosomal thiol reductase*), desempenha esse papel na via de processamento de antígenos.

Moléculas do MHC classe II primariamente apresentam peptídeos de proteínas da rota vesicular, e as moléculas do MHC classe I apresentam peptídeos derivados de proteínas intracelulares. Como descrito na Seção 5-4, entretanto, existe conversa cruzada entre essas rotas, permitindo a apresentação cruzada de proteínas exógenas por moléculas do MHC classe I. Também não é surpresa que vários peptídeos ligados a moléculas do MHC classe II vêm de proteínas, como a actina e a ubiquitina, que se localizam no citosol. O mecanismo mais provável pelo qual proteínas citosólicas são processadas para apresentação no MHC classe II é o processo normal de *turnover* proteico chamado de **autofagia**, em que as proteínas citosólicas e organelas são entregues aos lisossomas para degradação. A autofagia é constitutiva, mas pode ser aumentada por estresses, como falta de nutrientes, quando a célula precisa catabolizar proteínas extracelulares para obter energia. No processo de **microautofagia**, o citosol é continuamente internalizado no sistema vesicular por invaginações lisossômicas, ao passo que na **macroautofagia**, induzida pela falta de nutrientes, um autofagossoma de duas membranas engolfa o citosol e funde-se com os lisossomas. Uma terceira rota de autofagia usa uma proteína cognata de choque de calor Hsc70 e a proteína de membrana associada ao lisossoma-2

Figura 5.8 Os peptídeos que se ligam a moléculas do MHC de classe II são degradados em endossomas acidificados. No caso aqui ilustrado, os antígenos estranhos extracelulares, como bactérias, foram capturados por células apresentadoras de antígenos, como macrófagos ou células dendríticas imaturas. Em outros casos, a origem do peptídeo antígeno pode ser bactérias ou parasitas que invadiram a célula para replicar-se em vesículas intracelulares. Em ambos os casos, a via de processamento de antígenos é a mesma. O pH das vesículas endossômicas que contêm os germes ingeridos diminui progressivamente, ativando proteases que residem no endossoma, degradando, assim, o material internalizado. Em algum ponto de seu trajeto para a superfície celular, novas moléculas do MHC de classe II passam através desses endossomas acidificados e ligam fragmentos peptídicos dos microrganismos, transportando-os para a superfície celular.

(LAMP-2). A autofagia foi demonstrada no processamento do antígeno nuclear I do vírus Epstein-Barr (EBNA-1) para apresentação a células T CD4.

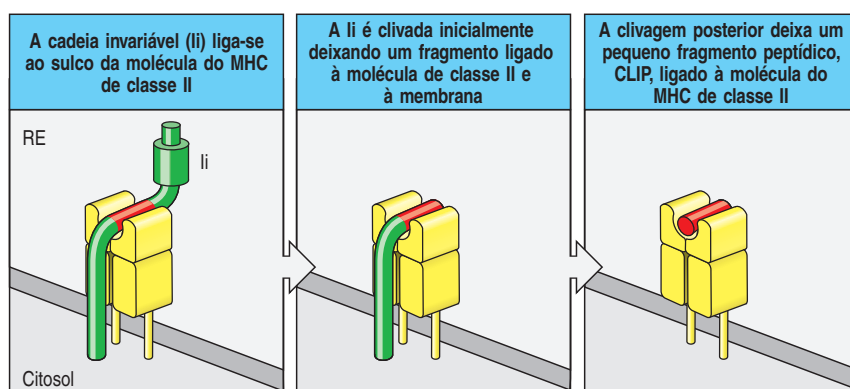
5-8 A cadeia invariante direciona as moléculas do MHC de classe II recém-sintetizadas para as vesículas intracelulares acidificadas

A função das moléculas do MHC de classe II é ligar os peptídeos produzidos nas vesículas intracelulares de macrófagos, de células dendríticas imaturas, de células B e de outras células apresentadoras de antígenos e apresentá-los às células T CD4. A via biossintética para as moléculas do MHC de classe II, tal como a de outras glicoproteínas de superfície celular, começa com a sua translocação para o retículo endoplasmático. Por isso, elas devem ser impedidas de se ligarem prematuramente aos peptídeos transportados para o lúmen do retículo endoplasmático ou para os próprios polipeptídeos recém-sintetizados pela célula. Como o retículo endoplasmático é ricamente dotado de cadeias polipeptídicas não-dobradas ou parcialmente dobradas, é necessário um mecanismo geral para impedir que estas se associem ao sulco de ligação de peptídeos do MHC de classe II.

A ligação é impedida pela reunião de moléculas do MHC de classe II recém-sintetizadas com uma proteína especializada, conhecida como **cadeia invariável (Ii)** associada ao MHC. A cadeia invariável forma trímeros, com cada subunidade ligando-se de modo não-covalente a um heterodímero $\alpha:\beta$ do MHC de classe II (Figura 5.9). Uma cadeia Ii liga-se à molécula do MHC de classe II, com parte de sua cadeia polipeptídica repousando dentro do sulco de ligação do peptídeo, bloqueando o sulco e impedindo a ligação de outros peptídeos ou proteínas parcialmente dobradas. Enquanto esse complexo está sendo montado no retículo endoplasmático, seus componentes estão associados à calnexina. Apenas quando a montagem estiver completa, produzindo um complexo de nove cadeias, o complexo será liberado da calnexina para o transporte para fora do retículo endoplasmático. Nesse complexo de nove cadeias, as moléculas do MHC de classe II não podem ligar peptídeos ou proteínas não-dobradas, de modo que os peptídeos presentes no retículo endoplasmático não são apresentados, geralmente, pelas moléculas do MHC de classe II. Existem evidências de que, na ausência de cadeias invariantes, muitas moléculas do MHC de classe II são retidas no retículo, complexadas com proteínas malpregueadas.

A cadeia invariável possui uma segunda função, que é a de marcar a liberação de moléculas do MHC de classe II para um compartimento endossômico de baixo pH onde possa ocorrer o carregamento do peptídeo. O complexo de heterodímeros $\alpha:\beta$ do MHC de classe II com cadeia invariável é retido por duas a quatro horas nesse compartimento. Durante esse período, a cadeia invariável é clivada por proteases ácidas, como a catepsina S, em várias etapas, como mostrado na Figura 5.9. As clivagens iniciais geram uma forma truncada da cadeia invariável, que permanece ligada à molécula do MHC de classe II, retida no interior do compartimento proteolítico. Uma clivagem subsequente libera a molécula do MHC de classe II do

Figura 5.9 A cadeia invariável é clivada para deixar um fragmento peptídico, o CLIP, ligado à molécula do MHC de classe II. Um modelo de cadeia invariável trimérica ligada aos heterodímeros do MHC de classe II $\alpha:\beta$ é mostrado no quadro à esquerda. A porção CLIP é apresentada em vermelho, o restante da cadeia invariável, em verde, e o MHC de classe II, em amarelo. No retículo endoplasmático, a cadeia invariável (Ii) liga-se à molécula do MHC de classe II com uma porção de sua cadeia peptídica no sulco de ligação do peptídeo (modelo e quadro à esquerda). Após o transporte para as vesículas acidificadas, a cadeia Ii é clivada primeiro em um lado da molécula do MHC de classe II (quadro central). O restante da cadeia Ii (conhecida como ou fragmento LIP, peptídeo induzido por leupeptina) retém os segmentos citoplasmáticos e transmembrana, sinalizando o complexo Ii:MHC de classe II para o alvo – a via endossômica. A clivagem subsequente do LIP (quadro direito) deixa um pequeno peptídeo ainda ligado à molécula do MHC de classe II; esse peptídeo é o fragmento CLIP. (Modelo estrutural cortesia de P. Cresswell.)



fragmento Ii, associado à membrana, deixando um curto fragmento Ii, chamado **CLIP** (*class II-associated invariant-chain peptide*, **peptídeo associado à cadeia invariável de classe II**), ainda ligado às moléculas do MHC de classe II. As moléculas do MHC de classe II associadas a CLIP não podem ligar outros peptídeos. O CLIP deve ser dissociado ou deslocado para permitir que a molécula do MHC de classe II se una ao peptídeo processado, permitindo que o complexo seja levado à superfície celular. Na maioria das células que expressam o MHC de classe II, incluindo as células apresentadoras de antígenos, a cathepsina S cliva a Ii. Contudo, a cathepsina L parece substituir a cathepsina S nas células epiteliais corticais do timo.

O compartimento endossômico no qual a cadeia invariável é clivada e as moléculas do MHC de classe II encontram os peptídeos não está claramente definido. A maioria das moléculas do MHC de classe II recém-sintetizadas é trazida à superfície celular em vesículas, as quais, em algum ponto, fusionam com os endossomos. Todavia, existem também evidências de que alguns complexos MHC de classe II:Ii são primeiro transportados para a superfície celular e, então, reinternalizados nos endossomos. De qualquer maneira, os complexos MHC de classe II:Ii entram na via endossômica, onde se ligam em peptídeos derivados de proteínas próprias. Estudos de microscopia imunoeletrônica utilizando anticorpos marcados com partículas de ouro para localizar as moléculas Ii e as moléculas do MHC de classe II no interior da célula, sugerem que o Ii é clivado, e os peptídeos ligam-se às moléculas do MHC de classe II em um compartimento endossômico especializado chamado **MIIC** (compartimento MHC de classe II), tardiamente na via endossômica (Figura 5.10).

Assim como as moléculas do MHC de classe I, as moléculas do MHC de classe II, em células não-infectadas, ligam peptídeos derivados de proteínas próprias. As moléculas do MHC de classe II que não ligam peptídeos depois da dissociação da cadeia invariável são instáveis e rapidamente degradadas.

5-9 Uma molécula especializada, semelhante à molécula do MHC de classe II, catalisa o carregamento dos peptídeos para as moléculas do MHC de classe II

Outro componente da via de processamento vesicular do antígeno foi revelado por observações em linhagens de células B humanas mutantes com deficiência na apresentação de antígenos. As moléculas do MHC de classe II, nessas linhagens celulares mutantes, associam-se corretamente a cadeias invariáveis e parecem seguir a via vesicular normal. Entretanto, elas falham em ligar-se a peptídeos derivados de proteínas internalizadas e, frequentemente, atingem a superfície celular com o peptídeo CLIP ainda ligado.

O defeito nessas células localiza-se em uma molécula semelhante às moléculas do MHC de classe II, chamada de **HLA-DM** (H2-M, em camundongos) no homem. Os genes do HLA-DM estão próximos aos genes *TAP* e *LMP* (agora também conhecidos como *PSMB*) na região do MHC de classe II (ver Figura 5.12); eles codificam uma cadeia α e uma cadeia β que se assemelham a outras moléculas do MHC de classe II. A molécula HLA-DM não é expressa na superfície celular, sendo encontrada predominantemente no compartimento MIIC. A HLA-DM liga-se e estabiliza as moléculas do MHC de classe II, as quais, de outra forma, iriam agregar-se; além disso, ela catalisa tanto a liberação do fragmento CLIP do complexo CLIP:MHC de classe II quanto a ligação de outros peptídeos às moléculas do MHC de classe II vazias (Figura 5.11). Contudo, a molécula HLA-DM não se liga a peptídeos, e o sulco aberto encontrado nas outras moléculas do MHC de classe II é fechado na estrutura da HLA-DM.

HLA-DM também catalisa a liberação de peptídeos instáveis ligados às moléculas do MHC de classe II. Na presença de uma mistura de peptídeos capazes de se ligarem às moléculas do MHC de classe II, como ocorre com a MIIC, a HLA-DM vai ligar e religar os complexos peptídeos:MHC de classe II continuamente, removendo peptídeos instavelmente ligados e permitindo a sua substituição por

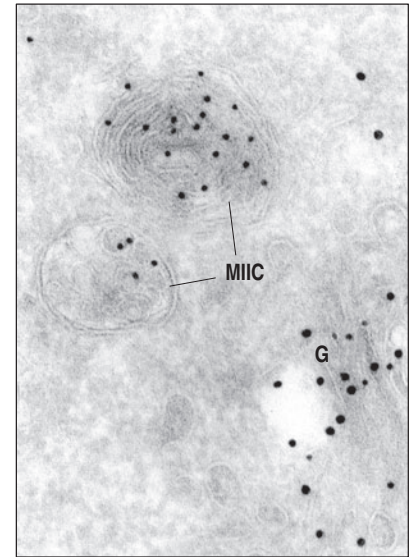


Figura 5.10 As moléculas do MHC de classe II são carregadas com peptídeos em um compartimento intracelular especializado. As moléculas do MHC de classe II são transportadas do complexo de Golgi (marcado em G na micrografia eletrônica de uma seção ultrafina de uma célula B) até a superfície celular através de vesículas intracelulares especializadas, chamadas de compartimento do MHC de classe II (MIIC). Estas possuem uma morfologia complexa, mostrando vesículas internas e camadas de membrana. Anticorpos marcados com partículas de ouro de diferentes tamanhos identificam a presença tanto de moléculas do MHC de classe II (partículas de ouro pequenas) quanto de cadeia invariável (moléculas de ouro grandes) no complexo de Golgi, ao passo que apenas moléculas do MHC de classe II são detectáveis no MIIC. Acredita-se que este seja o compartimento no qual a cadeia invariável é clivada e o peptídeo é colocado na molécula. (Fotografia (x 135.000) cortesia de H.J. Geuze.)

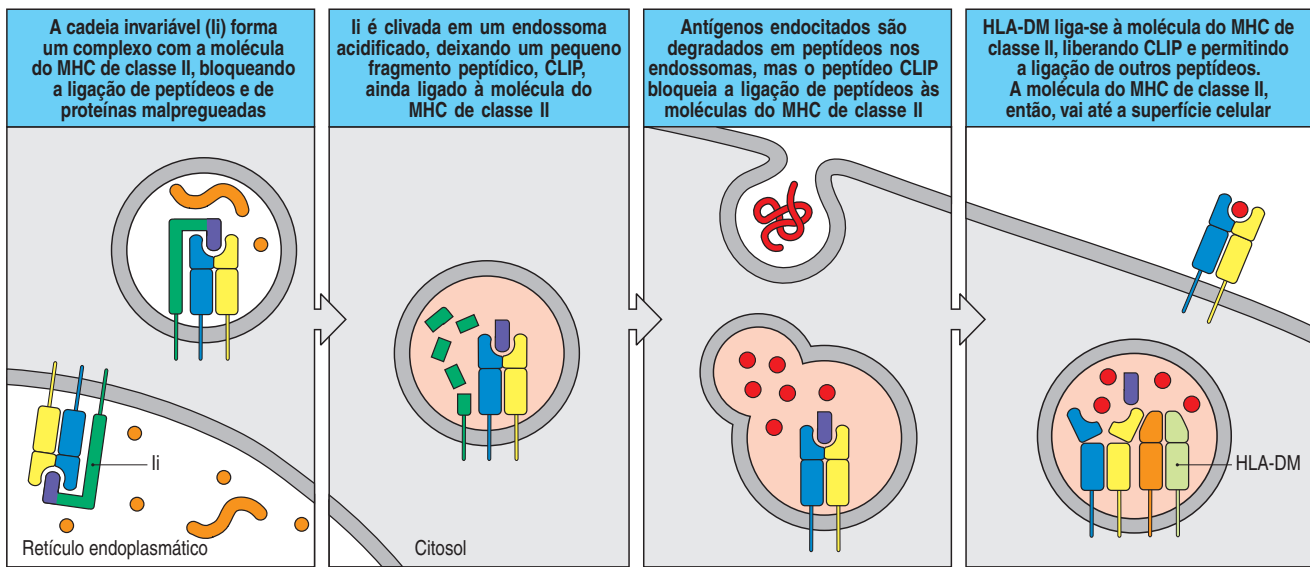


Figura 5.11 HLA-DM facilita a colocação de peptídeos antigênicos nas moléculas do MHC de classe II. A cadeia invariável (Ii) liga-se a moléculas do MHC de classe II e bloqueia a ligação de peptídeos e proteínas não-dobradas no retículo endoplasmático durante o transporte da molécula do MHC de classe II nas vesículas endocíticas acidificadas (primeiro quadro). Em tais vesículas, as proteases clivam a cadeia invariável, deixando o peptídeo CLIP ligado à molécula do MHC de classe II (segundo quadro). Patógenos e suas proteínas são quebrados em peptídeos dentro dos endossomas acidificados; contudo, esses peptídeos não podem ligar-se às moléculas do MHC de classe II que estão ocupadas pelo CLIP (terceiro quadro). A molécula semelhante ao MHC II, HLA-DM, liga-se aos complexos MHCII de classe II:CLIP, catalisando a liberação do CLIP e a ligação de peptídeos antigênicos (quarto quadro).

outros peptídeos. Os antígenos apresentados por moléculas do MHC de classe II podem persistir na superfície das células apresentadoras de antígenos por alguns dias antes de encontrarem as células T capazes de reconhecê-los. A capacidade da HLA-DM de remover os peptídeos instavelmente ligados, às vezes chamada de “**edição do peptídeo**”, assegura que o complexo peptídeo:MHC de classe II, exposto na superfície da célula apresentadora de antígeno, sobreviva por tempo suficiente para permitir que ocorra a estimulação da célula CD4 adequada.

Um segundo tipo de molécula do MHC de classe II atípica, denominada **HLA-DO** (em camundongo, H-2O) é expresso nas células epiteliais do timo e em células B. Essa molécula é um heterodímero das cadeias HLA-DO α e HLA-DO β (Figura 5.12). HLA-DO não é expressa na superfície celular, sendo apenas encontrada nas vesículas intracelulares, e parece não ligar peptídeos. Ao invés disso, HLA-DO é um regulador negativo da HLA-DM, ligando-se a ela e inibindo tanto a liberação do CLIP, catalisada pela HLA-DM, quanto a ligação de outros peptídeos a moléculas do MHC de classe II. A expressão da HLA-DO β não é aumentada pelo IFN- γ , mas a da cadeia HLA-DM, sim. Assim, durante uma resposta inflamatória, em que IFN- γ é produzido pelas células T e NK, a expressão aumentada da HLA-DM é capaz de sobrepor-se ao efeito inibitório da HLA-DO. Não se sabe por que a capacidade de apresentação de antígeno pelas células epiteliais do timo e células B é regulada dessa maneira; nas células epiteliais tímicas, o objetivo deve ser selecionar células CD4 em desenvolvimento por meio de um repertório de peptídeos próprios diferente daquele que será exposto pelas células T maduras. O papel da molécula HLA-DM – o de facilitar a ligação de peptídeos às moléculas do MHC de classe II – assemelha-se ao da TAP na facilitação da ligação do peptídeo às moléculas do MHC de classe I. Assim, parece provável que os mecanismos especializados de colocação de peptídeos tenham coevoluído com as próprias moléculas do MHC. É também provável que patógenos tenham desenvolvido estratégias para inibir esse processo de carregamento do peptídeo para as moléculas do MHC de classe II, assim como os vírus desenvolveram estratégias para subverter o processamento e a apresentação de antígenos pelas moléculas do MHC de classe I.

5-10 A ligação peptídica estável pelas moléculas do MHC permite uma apresentação de antígeno eficaz na superfície celular

Para que as moléculas do MHC desempenhem sua função essencial de sinalizar infecções intracelulares, o complexo peptídeo:MHC precisa estar estável na superfície celular. Se o complexo puder dissociar-se facilmente, o patógeno na célula

la infectada pode escapar à detecção. Além disso, moléculas do MHC em células não-infectadas poderiam captar peptídeos liberados pelas moléculas do MHC em células infectadas, e, como consequência, isso poderia sinalizar falsamente às células T citotóxicas que uma célula saudável está infectada, resultando em sua destruição indesejada. A ligação firme do peptídeo pelas moléculas do MHC torna improvável essas duas consequências indesejadas.

A persistência dos complexos antígeno:MHC na superfície celular pode ser mensurada pela capacidade de estimular as células T, ao passo que o destino das moléculas do MHC pode ser determinado por coloração específica. Dessa forma, pode-se demonstrar que o complexo peptídeo:MHC expresso na superfície das células vivas é perdido da superfície celular e reinternalizado como parte da renovação natural de proteínas na mesma proporção que as próprias moléculas do MHC, indicando que a ligação do peptídeo é essencialmente irreversível. Essa estabilidade de ligação permite que peptídeos raros sejam transportados eficientemente para a superfície celular pelas moléculas do MHC e possibilita uma exibição prolongada desses complexos na superfície da célula infectada. Isso satisfaz a primeira das exigências para a eficiente apresentação de antígeno.

A segunda exigência é que, se ocorrer a dissociação de um peptídeo de uma molécula do MHC da superfície celular, peptídeos do fluido extracelular circundante não serão capazes de ligar-se ao sítio de ligação vazio. Na verdade, foi demonstrado que a remoção do peptídeo do sulco de ligação da molécula do MHC de classe I purificada requer a desnaturação da proteína. Quando o peptídeo se dissocia da molécula do MHC de classe I na superfície celular, a molécula modifica sua conformação, a porção β_2 -microglobulina se dissocia, e a cadeia α é internalizada e rapidamente degradada. Como consequência, a maioria das moléculas do MHC de classe I vazias é rapidamente perdida da superfície celular.

Em pH neutro, as moléculas do MHC de classe II vazias são mais estáveis do que as moléculas do MHC de classe I, mas também podem ser removidas da superfície celular. Elas se agregam prontamente, e a internalização desses complexos pode explicar a perda de moléculas da superfície celular. Além disso, a perda de peptídeos das moléculas do MHC de classe II é mais provável quando essas moléculas transitam nos endossomas acidificadas como parte do processo normal de reciclagem da membrana celular. Em pH ácido, as moléculas do MHC de classe II são capazes de ligar peptídeos que estão presentes nas vesículas, mas aquelas que não se ligam são rapidamente degradadas.

Ambas as moléculas do MHC de classes I e II são, dessa forma, impedidas de adquirir peptídeos do fluido extracelular circundante. Isso garante que as células T atuem seletivamente em células infectadas ou em células especializadas na ingestão de patógenos que exibem em sua superfície os peptídeos estranhos, poupando, ao mesmo tempo, as células saudáveis da vizinhança.

Resumo

A característica mais distinta do reconhecimento de antígenos pelas células T é a forma como o ligante é reconhecido pelo receptor de célula T. Isso envolve um peptídeo derivado do antígeno estranho e unido a uma molécula do MHC. Moléculas do MHC são glicoproteínas de superfície celular com um sulco de ligação de peptídeo que pode ligar uma grande variedade de fragmentos peptídicos. A molécula do MHC liga o peptídeo em uma localização intracelular e o leva para a superfície celular, onde a combinação pode ser reconhecida por uma célula T. Existem duas classes de moléculas do MHC, MHC de classe I e MHC de classe II, as quais adquirem peptídeos em diferentes locais intracelulares e que ativam células T CD8 e CD4, respectivamente. As moléculas do MHC de classe I são sintetizadas no retículo endoplasmático e adquirem seus peptídeos nesse local. Os peptídeos colocados no MHC classe I são derivados de proteínas degradadas no citosol

por uma protease multicatalítica, o proteossoma. Os peptídeos produzidos pelos proteossomas são transportados para o retículo endoplasmático por uma proteína heterodimérica ligadora de ATP chamada TAP e se tornam, então, disponíveis para a ligação com moléculas do MHC de classe I parcialmente pregueadas, mantidas ligadas à TAP. A ligação ao peptídeo é parte integral do acabamento da molécula do MHC I e precisa ocorrer antes que a molécula complete seu dobramento e deixe o retículo endoplasmático em direção à superfície celular. O proteossoma degrada proteínas normais citosólicas, permitindo a detecção e a eliminação de patógenos citosólicos, como vírus, por células T CD8 especializadas em matar quaisquer células apresentando peptídeos estranhos. O proteossoma também pode degradar proteínas que foram transportadas para o citosol do sistema vesicular, por transporte retrógrado. Isso pode ocorrer, por exemplo, quando uma célula dendrítica engolfa células mortas por um vírus. O transporte de antígenos virais exógenos para o citosol permite que células dendríticas não-infectadas processem e apresentem esses antígenos a células T CD8 virgens no fenômeno da apresentação cruzada, que é importante para a geração de respostas imunes eficazes.

Ao contrário da colocação de peptídeos nas moléculas do MHC de classe I, as moléculas do MHC de classe II não adquirem peptídeos no retículo endoplasmático, porque se associam precocemente à cadeia invariável (Ii), a qual se liga e bloqueia o sulco de ligação do peptídeo. Elas são direcionadas, pela Ii, para um compartimento endossômico acidificado onde, na presença de proteases ativas, principalmente as catepsinas S, e com o auxílio de HLA-DM, uma molécula especializada semelhante à molécula MHC de classe II que catalisa o carregamento do peptídeo, a Ii é liberada e outros peptídeos se ligam. Dessa forma, as moléculas do MHC de classe II ligam peptídeos derivados de proteínas degradadas nos endossomas. Ali elas capturam peptídeos de patógenos que entraram no sistema vesicular de macrófagos ou peptídeos de antígenos específicos internalizados por células dendríticas imaturas ou por receptores de imunoglobulinas de células B. O processo de autofagia pode direcionar peptídeos citosólicos para o sistema vesicular para apresentação pelo MHC classe II. As células T CD4 que reconhecem o complexo peptídeo:MHC de classe II possuem uma variedade de funções efetoras especializadas. Algumas subpopulações ativam os macrófagos para matar os patógenos intravesiculares que eles abrigam, ajudam as células B, para secretarem imunoglobulinas contra moléculas estranhas e regulam respostas imunes.

O complexo de histocompatibilidade principal e suas funções

A função das moléculas do MHC é ligar fragmentos peptídicos derivados de patógenos, exibindo tais fragmentos na superfície celular, para reconhecimento pelas células T adequadas. As consequências dessa apresentação são quase sempre deletérias ao patógeno – as células infectadas por vírus são mortas, os macrófagos são ativados para destruírem bactérias em vesículas intracelulares e as células B são ativadas para produzir moléculas de anticorpos capazes de eliminar ou neutralizar patógenos extracelulares. Assim, há uma forte pressão seletiva em favor de qualquer patógeno que tenha mutado de tal modo a escapar da apresentação por uma molécula do MHC.

Duas propriedades distintas do MHC dificultam a evasão do sistema imune pelos patógenos. Primeiro, o MHC é **poligênico** – existem vários genes diferentes de MHC de classes I e II, de modo que cada indivíduo possui um grupo de moléculas do MHC com diferentes variações de especificidades. Segundo, o MHC é altamente **polimórfico**, isto é, há múltiplas variantes alélicas de cada gene na população como um todo. Os genes MHC são, de fato, os mais polimórficos entre os genes conhecidos. Nesta seção, descreveremos a organização dos genes MHC e discutiremos como surge a variação nas suas moléculas. Veremos também de que

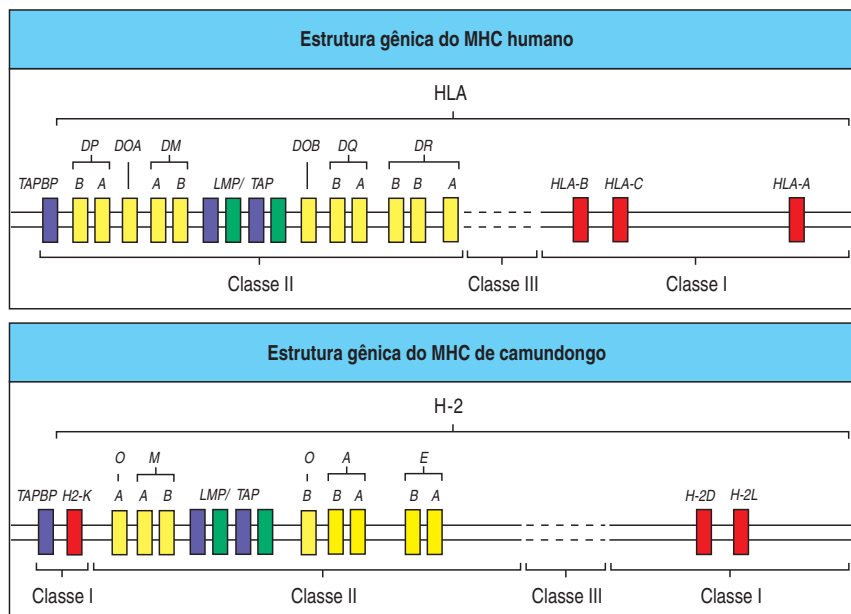
modo o efeito dessa poligenia e desse polimorfismo sobre a gama de peptídeos contribui para a capacidade do sistema imune em responder a uma grande diversidade de agentes patogênicos de rápida evolução.

5-11 Muitas proteínas envolvidas no processamento e na apresentação de antígenos são codificadas por genes localizados no complexo de histocompatibilidade principal

O complexo de histocompatibilidade principal se localiza no cromossoma 6, no homem, e no cromossoma 17, nos camundongos, estendendo-se ao longo de 4×10^6 pares de bases. No homem, contém mais de 200 genes. À medida que trabalhos seguem definindo os genes dentro e ao redor do MHC, torna-se difícil estabelecer limites precisos para esse locus, que agora, acredita-se estender-se por, pelo menos, 7×10^6 pares de bases. Os genes que codificam as cadeias α das moléculas do MHC de classe I e as cadeias α e β das moléculas do MHC de classe II se situam dentro do complexo; os genes para a β_2 -microglobulina e a cadeia invariável encontram-se em diferentes cromossomas (cromossomas 15 e 5, no homem, e cromossomas 2 e 18, em camundongos, respectivamente). A Figura 5.12 mostra a organização geral dos genes do MHC de classes I e II no homem e em camundongos. No homem, esses genes são chamados de **human leukocyte antigen**, ou genes **HLA**, pela sua descoberta ter ocorrido primeiramente por meio de diferenças entre leucócitos de diferentes indivíduos; em camundongos, eles são conhecidos como genes **H-2**. Os genes murinos de MHC classe II foram de fato primeiramente identificados como os genes que controlavam se uma resposta imune era feita a um dado antígeno e foram originalmente chamados de **genes Ir (resposta imune)**. Devido a isso, os genes murinos de MHC classe II *A* e *E* são frequentemente referidos como *I-A* e *I-E*, mas essa terminologia não deve ser confundida com os genes de MHC classe I.

No homem, há três genes de cadeia α de classe I, chamados de *HLA-A*, *-B* e *-C*. Existem também três pares de genes de cadeias α e β do MHC de classe II, chamados de *HLA-DR*, *-DP* e *-DQ*. Em muitas pessoas, no entanto, o conjunto *HLA-DR* contém um gene extra de cadeia β , cujo produto pode parear com a cadeia *DR α* . Isso significa que os três grupos de genes dão origem a quatro tipos de moléculas do MHC de classe II. Todas as moléculas do MHC de classes I e II são capazes de apresentar antígenos aos linfócitos T, mas cada proteína se liga a uma gama

Figura 5.12 A organização gênica do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) em humanos e camundongos. A organização dos genes MHC principais é mostrada em humanos (nos quais o MHC é chamado de HLA e está no cromossoma 6) e em camundongos (em que o MHC é chamado H-2 e está no cromossoma 17). A organização dos genes MHC é similar nas duas espécies. Existem agrupamentos separados de genes MHC de classe I (vermelhos) e MHC de classe II (amarelos), apesar de que, no camundongo, os genes MHC de classe I (*H-2K*) parecem ter-se translocado em comparação aos do MHC humano, de modo que a região de classe I nos camundongos é dividida em duas regiões. Em ambas as espécies, existem três genes principais do MHC de classe I, chamados de *HLA-A*, *HLA-B* e *HLA-C*, em humanos, e *H-2K*, *H-2D* e *H-2L*, nos camundongos. O gene da β_2 -microglobulina, apesar de codificar parte da molécula do MHC de classe I, está localizado em um cromossoma diferente, cromossoma 15, em humanos, e cromossoma 2, no camundongo. A região de classe II inclui os genes para cadeias α e β das moléculas apresentadoras de antígeno MHC de classe II *HLA-DR*, *DP* e *DQ* (*H2-A* e *E* no camundongo). Além disso, os genes para o transportador de peptídeos *TAP1:TAP2*, os genes *LMP* que codificam para as subunidades do proteossoma, os genes que codificam para as cadeias (*DMA* e *DMB*), os genes que codificam para as cadeias α e β da molécula *DO* (*DOA* e *DOB*, respectivamente) e o gene codificador da tapasina (*TAPBP*) também se encontram na região do MHC de classe II. Os genes conhecidos como MHC de classe III codificam várias outras proteínas com função na imunidade (ver Figura 5.13).



de diferentes peptídeos (Seções 3-14 e 3-15). Assim, a presença de vários genes diferentes de cada classe do MHC significa que o indivíduo está equipado para apresentar uma gama muito maior de diferentes peptídeos do que se apenas uma molécula do MHC de cada classe fosse expressa na superfície celular.

A Figura 5-13 mostra um mapa mais detalhado do locus do MHC humano. Uma inspeção desse mapa mostra que muitos genes dentro desse locus participam no processamento de antígenos, ou possuem outras funções relacionadas à resposta imune inata ou adaptativa. Os dois genes *TAP* estão localizados na região do MHC de classe II, em estreita associação aos genes *LMP*, e o gene para a tapasina (*TAPBP*), a qual se liga à *TAP* e a uma molécula MHC de classe I vazia, situa-se em uma região mais externa ao MHC, próxima ao centrômero (ver Figura 5.13). A ligação gênica das moléculas do MHC de classe I (cujos produtos liberam peptídeos citosólicos para a superfície celular) com o gene *TAP*, da tapasina, e os genes do proteossoma (os quais codificam as moléculas geradoras desses peptídeos no citosol e as transportam para o retículo endoplasmático) sugere que todo o MHC foi selecionado durante a evolução, visando ao processamento e à apresentação do antígeno.

Quando as células são tratadas com interferon- α , β ou γ , há um aumento marcante da transcrição de cadeias α do MHC de classe I, da β_2 -microglobulina e do

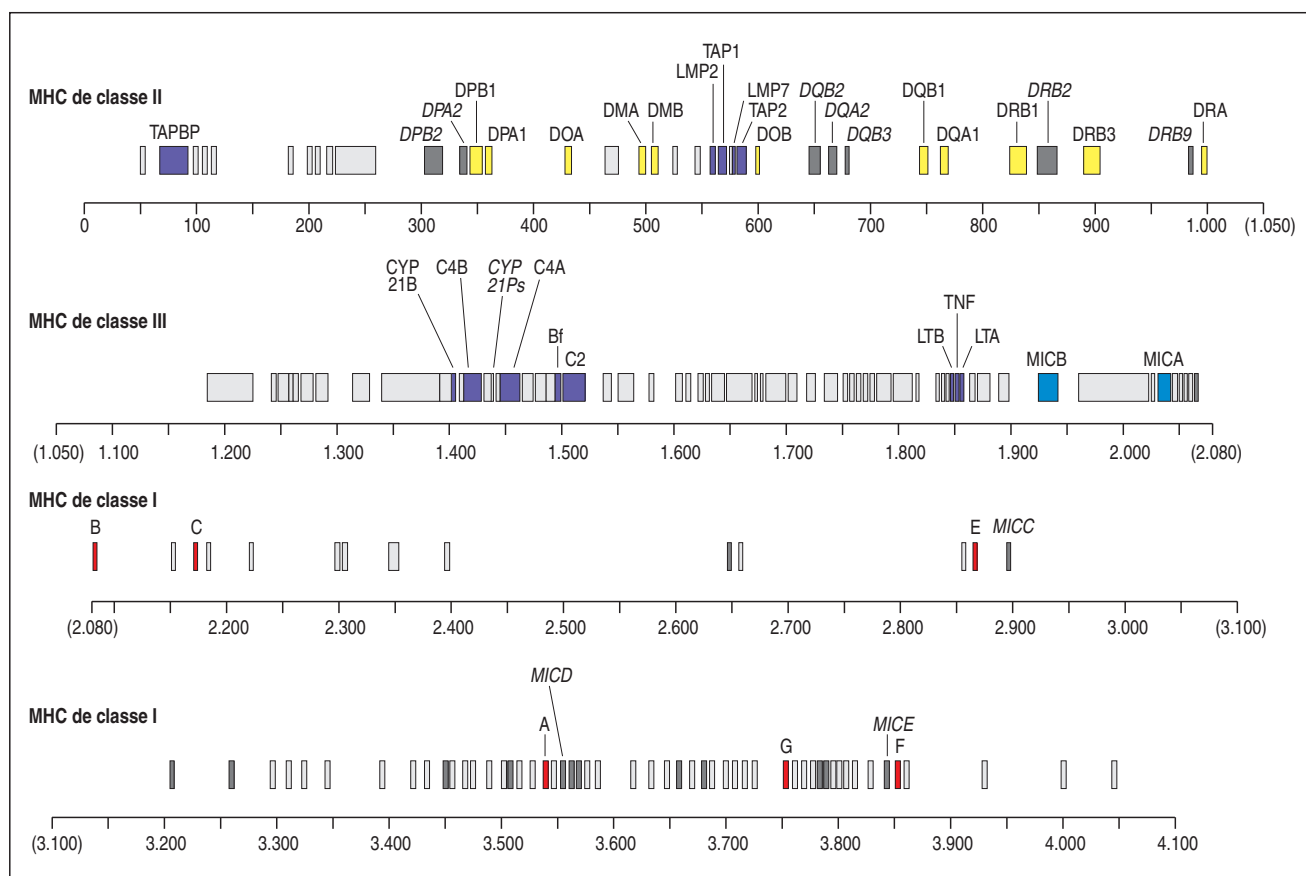


Figura 5.13 Mapa detalhado do MHC humano. A organização das regiões das classes I, II e III do MHC humano, com as distâncias expressas em milhares de pares de bases (kpb). A maioria das regiões de classes I e II é mencionada no texto. As regiões gênicas adicionais indicadas na região de classe I (p. ex., E, F e G) são genes semelhantes aos de classe I, codificando as moléculas de classe IB; os demais genes de classe II são pseudogenes. Os genes mostrados na região de classe II codificam as proteínas de complemento C4 (dois genes C4A e C4B), C2 e fator B (mostrado como Bf), bem como os genes que codificam as citocinas fator

de necrose tumoral α (TNF- α) e linfotóxina (LTA, LTB). Perto dos genes C4 está a enzima 21-hidrolase (CYP21 B), envolvida na síntese de esteroides. Os genes mostrados em cinza com nomes em itálico são pseudogenes. Os genes estão codificados em cores, como os genes MHC de classe I (vermelho) e MIC (azul); estes são distintos de outros genes semelhantes aos do MHC de classe I e estão sob controles transcricionais diferentes. Os genes MHC de classe II são mostrados em amarelo. Os genes da região do MHC que possuem funções imunes, mas não são relacionados aos genes de classes I e II, são mostrados em roxo.

proteossoma, da tapasina e dos genes *TAP*. Os interferons são precocemente produzidos nas infecções virais, como parte da resposta imune inata, como descrito detalhadamente no Capítulo 2, e esse efeito aumenta a capacidade das células de processarem as proteínas virais e apresentarem os peptídeos resultantes na superfície celular. Isso auxilia na ativação das células T e na iniciação da resposta imune adaptativa ao vírus. A regulação coordenada dos genes que codificam esses componentes pode ser facilitada pela ligação de muitos deles no MHC.

Os genes *HLA-DM*, que codificam as moléculas DM e cuja função é catalisar a união de peptídeos às moléculas do MHC de classe II (Seção 5-9), estão claramente relacionados aos genes MHC de classe II. Os genes *DOA* e *DOB*, que codificam as subunidades $DO\alpha$ e $DO\beta$ da molécula DO, uma reguladora negativa de DM, estão também relacionados com os genes MHC de classe II. Os genes clássicos de MHC classe II, junto com o gene da cadeia invariável e os genes codificando $DM\alpha$, $DM\beta$ e $DO\alpha$, mas não o $DO\beta$, são regulados coordenadamente. A regulação distinta dos genes MHC de classe II pelo $IFN-\gamma$, produzido pelas células T ativadas da subpopulação T_H1 , bem como pelas células T CD8 e NK, permite que as células T que estão respondendo às infecções bacterianas aumentem a expressão das moléculas envolvidas no processamento e na apresentação de antígenos intravesiculares. A expressão de todas essas moléculas é induzida pelo $IFN-\gamma$ (mas não pelos interferons α ou β), por meio da produção de um **transativador do MHC de classe II** (*MHC class II transactivator* = *CIITA*). A ausência de *CIITA* causa um tipo de imunodeficiência severa, devido à não-expressão de moléculas do MHC de classe II. Finalmente, o locus MHC contém muitos dos chamados genes de MHC “não-clássicos”, que parecem com genes de MHC de classe I em estrutura. Retornaremos a esses genes, frequentemente chamados de genes classe Ib, na Seção 5-18, após completarmos nossa discussão sobre genes MHC clássicos.

5-12 Os produtos proteicos dos genes MHC de classes I e II são altamente polimórficos

Devido à poligenia do MHC, cada indivíduo irá expressar pelo menos três diferentes moléculas do MHC de classe I e três (ou algumas vezes quatro) diferentes moléculas do MHC de classe II nas suas células (Seção 5-11). Na verdade, o número de diferentes moléculas do MHC expressas nas células da maioria dos indivíduos é maior, devido ao extremo polimorfismo do MHC e da expressão codominante dos seus produtos gênicos.

O termo polimorfismo vem do grego *poly*, significando muitos, e *morpho*, significando forma ou estrutura. Como está sendo usado aqui, significa variação em um

Figura 5.14 Os genes MHC humano são altamente polimórficos. Com a notável exceção do locus $DR\alpha$, que é monomórfico, cada locus possui muitos alelos. O número dos diferentes alelos é apresentado nesta figura pela altura das barras. Os números representam a quantidade de alelos que é atualmente registrada pelo Comitê da OMS para Fatores do Sistema do HLA (Janeiro de 2006).

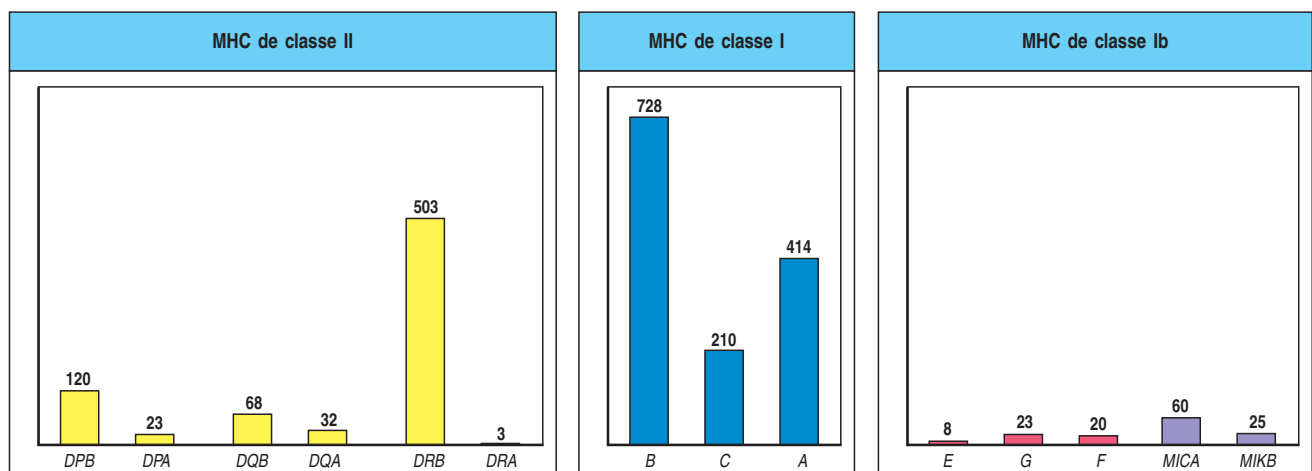


Figura 5.15 A expressão dos alelos do MHC é codominante. O MHC é tão polimórfico que a maioria dos indivíduos é heterozigota para cada locus. Os alelos são expressos por ambos os haplótipos do MHC em um indivíduo, e os produtos de todos os alelos são encontrados em todas as células. Em qualquer cruzamento, quatro combinações possíveis de haplótipos podem ser encontradas nos descendentes. Assim, irmãos normalmente diferem nos alelos do MHC que expressam, havendo uma chance em quatro de que um indivíduo partilhe ambos os haplótipos com um irmão. Uma consequência disso é a dificuldade de encontrar um doador compatível para transplante de tecidos.

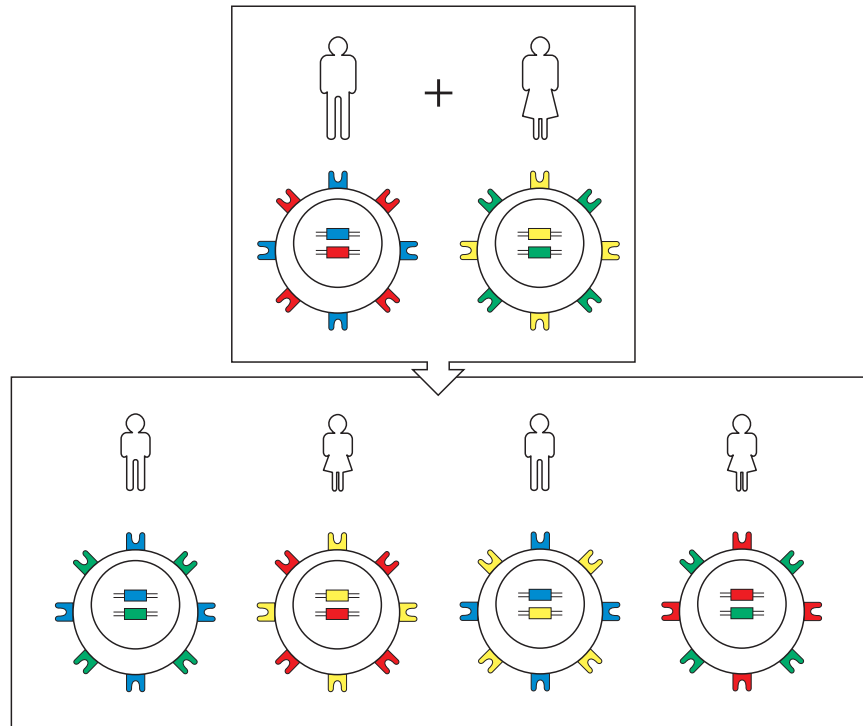
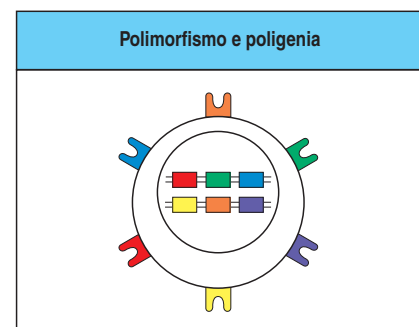
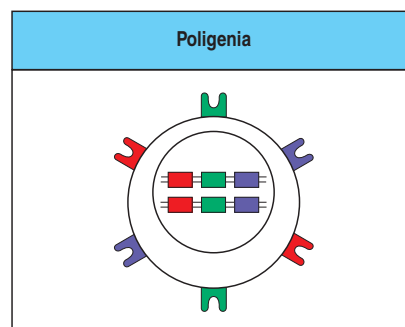
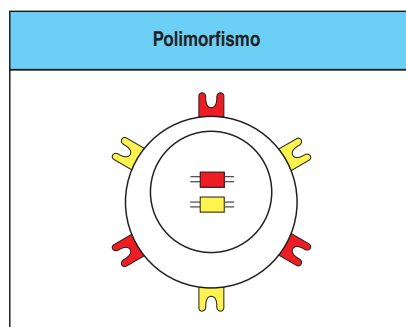


Figura 5.16 O polimorfismo e a poligenia contribuem para a diversidade das moléculas do MHC expressas por um indivíduo. O elevado polimorfismo dos loci do MHC assegura uma diversidade na expressão dos genes MHC na população como um todo. Contudo, não importa quão polimorfos sejam os genes, nenhum indivíduo pode expressar mais do que dois alelos do mesmo gene. A poligenia, ou presença de vários genes relacionados com funções semelhantes, assegura que cada indivíduo produza um número diferente de moléculas do MHC. O polimorfismo e a poligenia são combinados para produzir a diversidade de moléculas do MHC observadas tanto nos indivíduos como na população em geral.

único locus gênico e seu produto proteico em uma espécie. As variantes gênicas que ocupam um locus são chamadas de alelos. Há mais de 400 alelos em alguns *loci* dos genes MHC de classe I e II (Figura 5.14), cada alelo estando presente em uma frequência relativamente alta na população. Por essas razões, a chance de que um mesmo locus do MHC em ambos os cromossomos de um indivíduo codifique o mesmo alelo é pequena. A maioria dos indivíduos será **heterozigota** nesses *loci* do MHC. Uma determinada combinação dos alelos do MHC em um único cromossoma é conhecida como **haplótipo do MHC**. A expressão dos alelos do MHC é codominante, com o produto proteico de ambos os alelos expressos na mesma célula, e os dois produtos gênicos capazes de apresentar antígenos às células T (Figura 5.15). O extenso polimorfismo em cada locus tem o potencial de dobrar o número de diferentes moléculas do MHC expressas por um indivíduo, aumentando, assim, a diversidade já disponível pela poligenia (Figura 5.16).

Dessa maneira, com três genes MHC de classe I e quatro conjuntos potenciais de genes MHC de classe II em cada cromossoma 6, o organismo humano expressará tipicamente seis diferentes moléculas do MHC de classe I e oito diferentes moléculas do MHC de classe II em suas células. Para os genes MHC de classe II, o número de diferentes produtos pode aumentar ainda mais pela combinação das



cadeias α e β codificadas por diferentes cromossomos (de modo que duas cadeias α e duas cadeias β podem dar origem a quatro proteínas diferentes, por exemplo). Em camundongos, foi demonstrado que nem todas as combinações de cadeias α e β podem formar dímeros estáveis, e, portanto, na prática, o número exato de diferentes moléculas do MHC de classe II expressas dependerá dos alelos presentes em cada cromossoma.

Todas as proteínas do MHC de classes I e II são polimórficas, em maior ou menor grau, com exceção da cadeia DR α e de seu homólogo, no camundongo, E α . Essas cadeias não variam quanto a sua sequência entre diferentes indivíduos e são ditas **monomórficas**. O fato pode indicar uma restrição funcional que previne variações nas proteínas DR α e E α , embora essa função especial não tenha sido encontrada. Muitos camundongos, tanto domésticos como selvagens, apresentam uma mutação no gene E α que impede a síntese da proteína E α e, como resultado, não expressam as moléculas H-2E na superfície celular. Assim, se as moléculas H2-E tiverem uma função especial, é pouco provável que seja essencial.

Evidências sugerem que o MHC surgiu depois da divergência evolutiva dos ágnatas (vertebrados sem mandíbulas) por múltiplas duplicações gênicas de um gene desconhecido ancestral que gerou os genes de classe I e II, que sofreram posterior divergência genética. Os polimorfismos de genes de MHC individuais parecem ter sido fortemente selecionados por pressões evolutivas. Vários mecanismos genéticos contribuem para a geração de novos alelos. Alguns desses novos alelos surgem por mutações de ponto, e outros, por **conversão gênica**, um processo no qual uma sequência em um gene é substituída, em parte, por sequências de um gene diferente (Figura 5.17).

Os efeitos da pressão seletiva em favor do polimorfismo podem ser vistos claramente no padrão de mutações de ponto nos genes MHC. Mutações de ponto podem ser classificadas como alterações de substituição, que modificam um aminoácido, ou alterações silenciosas, que simplesmente mudam o códon, mas não alteram o aminoácido. Alterações de substituição ocorrem dentro do MHC em uma frequência mais alta em relação às substituições silenciosas do que se esperaria, fornecendo evidência de que o polimorfismo foi selecionado ativamente para a evolução do MHC. As próximas seções descrevem como os polimorfismos do MHC beneficiam a resposta imune e como a seleção direcionada pelo patógeno pode ser responsável pelo grande número de alelos de MHC.

5-13 O polimorfismo do MHC afeta o reconhecimento do antígeno pelas células T, influenciando a ligação peptídica e os contatos entre o receptor da célula T e a molécula do MHC

Os produtos dos alelos do MHC individuais podem diferir uns dos outros em até 20 aminoácidos, tornando cada variante proteica completamente distinta. A maioria dessas diferenças está localizada nas superfícies expostas do domínio extracelular mais distante da membrana e no sulco de ligação peptídica em particular (Figura 5.18). Vimos que os peptídeos se ligam a moléculas do MHC de classe I por resíduos de ancoramento específicos (Seção 3-14 e 3-15). Muitos dos polimorfismos nas moléculas do MHC de classe I afetam os aminoácidos que revestem essas bolsas e, consequentemente, sua especificidade de ligação. Por isso, os resíduos de ancoramento dos peptídeos que se ligam a cada variante alélica são diferentes. O conjunto de resíduos de ancoramento que permite a ligação a uma dada molécula do MHC de classe I recebe a denominação **sequência motivo**, e isso pode ser usado para prever a sequência de peptídeos dentro de uma proteína que potencialmente é capaz de ligar-se àquele alelo (Figura 5.19). Essas previsões podem ser muito importantes no projeto de novas vacinas.

Em casos raros, o processamento de uma proteína não produzirá peptídeos com motivos adequados para ligar-se a qualquer molécula do MHC expressa nas cé-

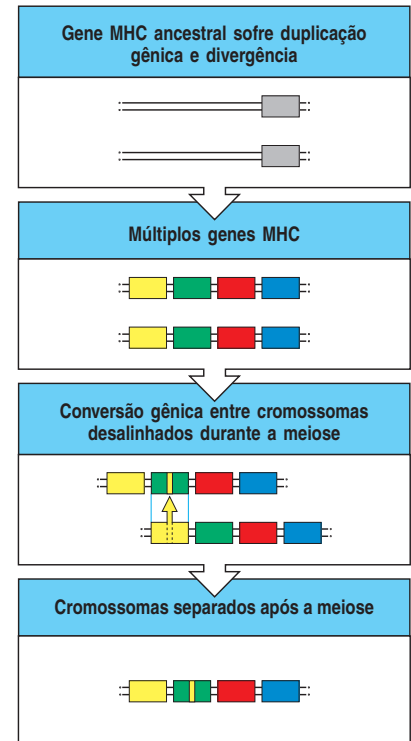


Figura 5.17 A conversão gênica pode criar alelos novos ao copiar sequências de um gene MHC para outro. Sequências podem ser transferidas de um gene para outro gene similar, mas diferente, por um processo conhecido como conversão gênica. Para que isso aconteça, os dois genes devem estar próximos durante a meiose. Isso pode ocorrer como consequência do desalinhamento de dois cromossomas homólogos pareados quando há muitas cópias de genes similares arranjadas em tandem (algo como abotoar na casa errada). Durante o processo de *crossing-over* e recombinação do DNA, uma sequência de DNA de um cromossoma é, às vezes, copiada para o outro, substituindo a sequência original. Dessa forma, várias mudanças nucleotídicas podem ser inseridas de uma só vez em um gene, causando mudanças de aminoácidos simultâneas entre a nova sequência gênica e a sequência original. Devido à similaridade entre os genes MHC e a sua ligação íntima, a conversão gênica ocorreu várias vezes na evolução dos alelos do MHC.

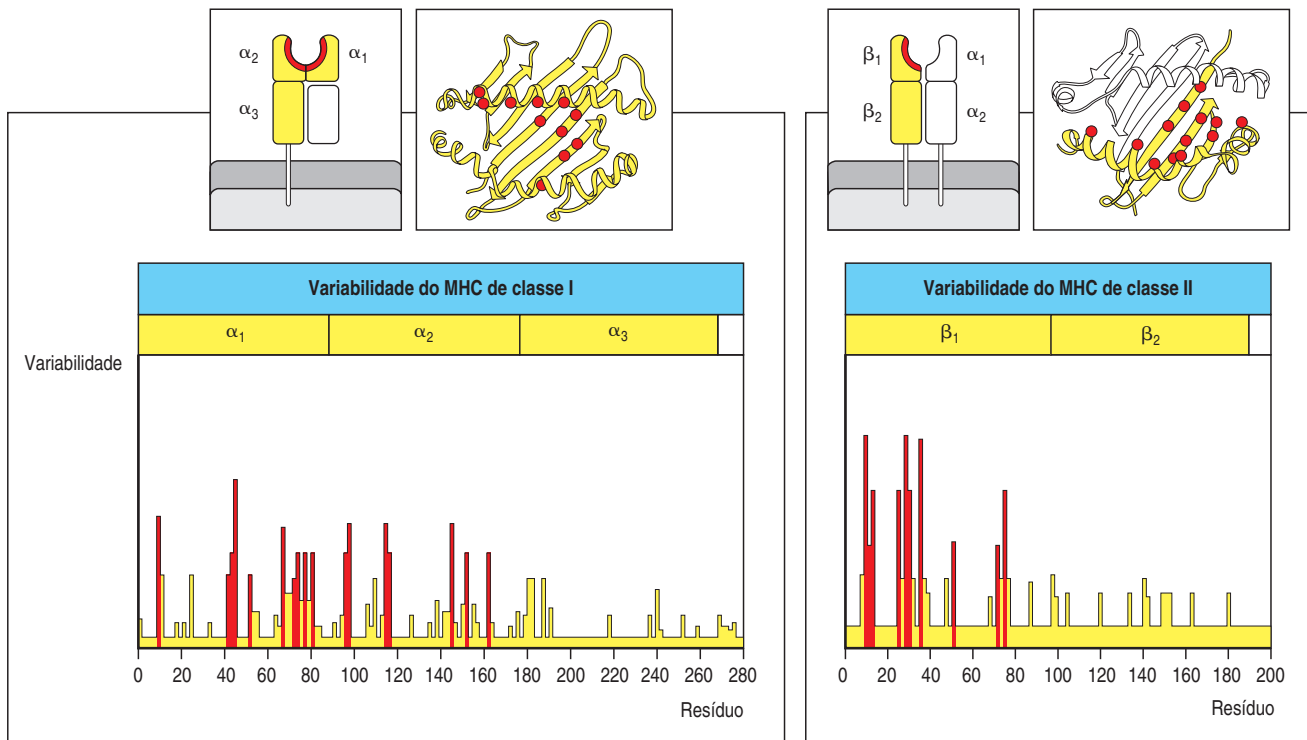
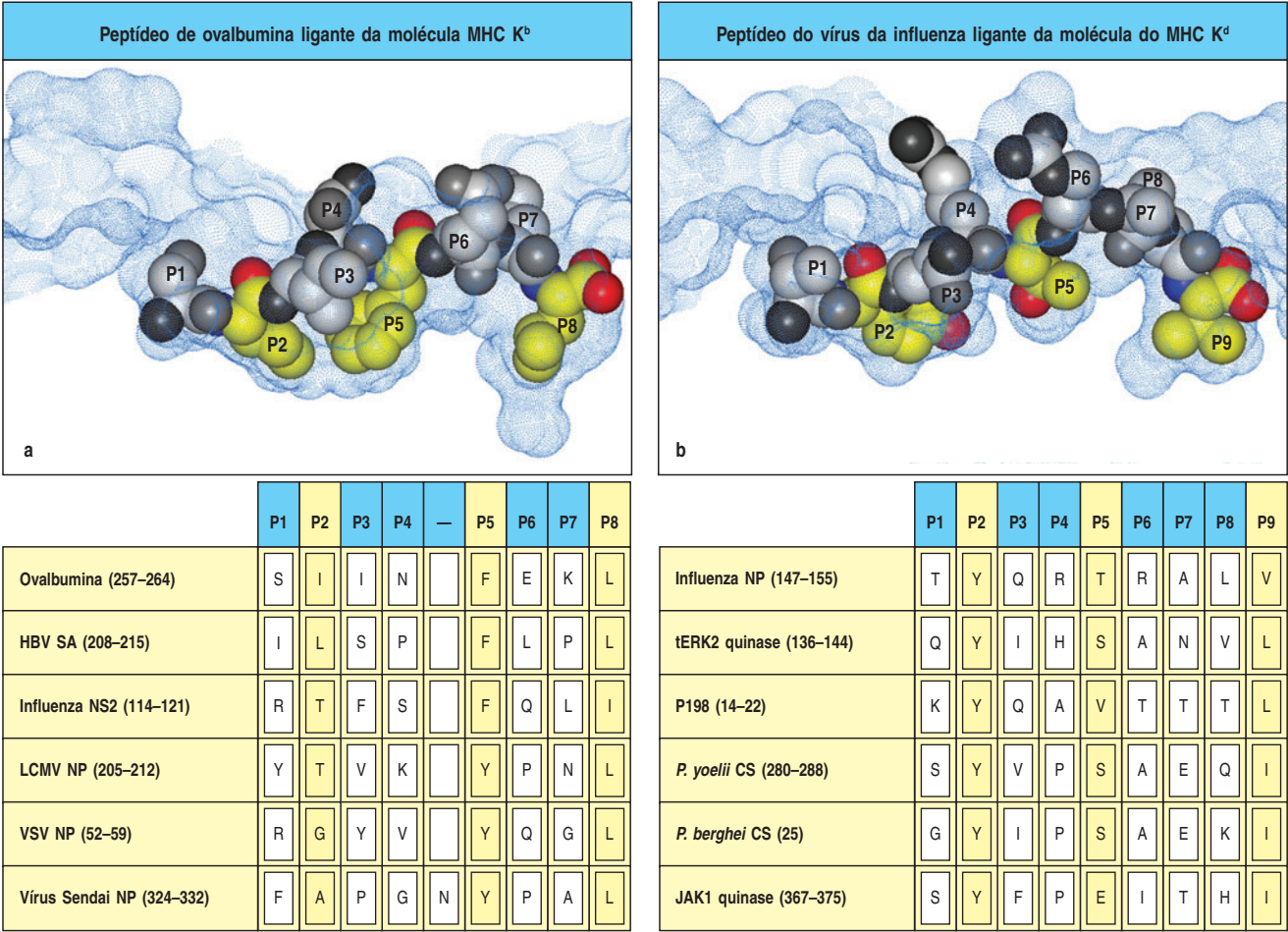


Figura 5.18 A variação alélica ocorre em sítios específicos nas moléculas do MHC. Gráficos da variabilidade das sequências de aminoácidos das moléculas do MHC mostram que a variação decorrente do polimorfismo genético está restrita aos aminoácidos aminoterminais (domínios α_1 e β_2 das moléculas do MHC de classe I, e os domínios α_1 e β_2 das moléculas do MHC de classe II). Estes são os domínios que formam o sulco que acomoda o peptídeo. Além disso, a variabilidade se concentra em sítios específicos dentro dos domínios aminoterminais, em posições que ladeiam o sulco de ligação do peptídeo, seja na base do sulco ou nas paredes, apontando para o interior do sulco. Aqui é mostrada a variabilidade dos alelos de HLA-DR da molécula do MHC de classe II. Para o HLA-DR, e seus homólogos em outras espécies, a cadeia α é essencialmente invariável, e apenas a cadeia β mostra um polimorfismo significativo.

lulas de um indivíduo. Quando isso acontece, o organismo falha em responder ao antígeno. Tais falhas de resposta a antígenos simples foram relatadas inicialmente em animais endocruzados, nos quais foram chamadas de **defeitos no gene de resposta imune (Ir)**. Esses defeitos foram identificados e mapeados em genes dentro do MHC muito antes de se compreender a função das moléculas do MHC, e foram a primeira indicação para a função de apresentação de antígeno das moléculas do MHC. Sabemos agora que defeitos do gene Ir são comuns em linhagens endocruzadas de camundongos, porque esses animais são homozigotos para todos os seus *loci* do MHC e, assim, expressam apenas um tipo de molécula do MHC para cada locus gênico, o que limita a variabilidade de peptídeos que podem apresentar as células T. Geralmente, o polimorfismo das moléculas do MHC garante um número suficiente de moléculas do MHC diferentes em um único indivíduo, capaz de tornar improvável esse tipo de falta de respostas, mesmo contra antígenos simples, como pequenas toxinas. Isso tem importância óbvia para a defesa do hospedeiro.

Inicialmente, a única evidência ligando o defeito dos genes Ir ao MHC era de natureza genética – camundongos de um genótipo MHC podiam produzir anticorpos em resposta a um determinado antígeno, ao passo que animais de um genótipo MHC diferente, embora idênticos sob outros aspectos genéticos, não. O genótipo MHC estava, de alguma maneira, controlando a habilidade do sistema imune em detectar ou responder a antígenos específicos, embora não fosse claro, naquela época, o envolvimento das moléculas do MHC no reconhecimento direto do antígeno.

Experimentos posteriores mostraram que a especificidade ao antígeno pelo reconhecimento das células T era controlada pelas moléculas do MHC. Sabia-se que as respostas imunes afetadas pelos genes Ir eram dependentes das células T, o que levou a uma série de experimentos em camundongos para verificar como o polimorfismo do MHC poderia controlar as respostas dos linfócitos T. Os primeiros experimentos mostraram que as células T podiam ser ativadas somente por macrófagos ou por células B que compartilhassem alelos do MHC com o camundongo do qual as células T se originavam. Isso forneceu a primeira evidência de



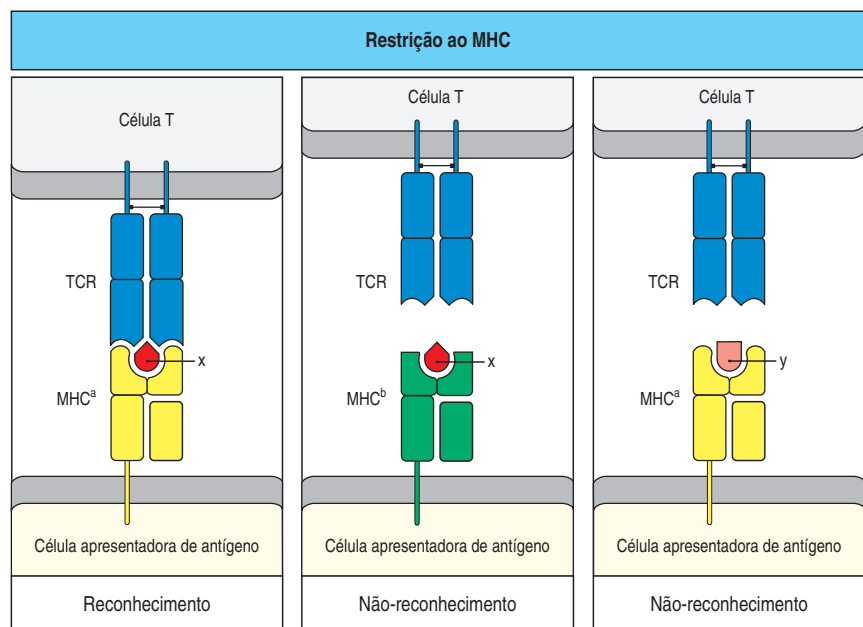
não de células de MHC tipo b ou c, e assim por diante, mesmo que fossem infectadas pelo mesmo vírus. Em outras palavras, a célula T citotóxica mata células infectadas por vírus apenas se essas células expressam MHC próprio. Uma vez que o genótipo do MHC restringe a especificidade de antígeno das células T, esse fenômeno foi chamado de **restrição ao MHC**. Juntamente com os estudos anteriores sobre células B e macrófagos, isso demonstrou que a restrição ao MHC é uma característica crucial do reconhecimento de antígenos por todas as classes funcionais de células T.

Sabemos agora que a restrição ao MHC deve-se ao fato da especificidade de ligação de um dado receptor de célula T não ser exclusivamente contra um peptídeo sozinho, mas para o complexo entre o peptídeo e a molécula do MHC (ver Capítulo 3). A restrição ao MHC é explicada em parte pelo fato de que diferentes moléculas do MHC se ligam a diferentes peptídeos. Além disso, alguns dos aminoácidos polimórficos nas moléculas do MHC estão localizados nas α -hélices que flanqueiam o sulco de ligação do peptídeo, de modo que eles estão expostos sobre a face mais externa do complexo peptídeo:MHC e podem estar em contato direto com o receptor da célula T (ver Figuras 5.18 e 3.22). Não é surpreendente, portanto, que, quando células T são testadas por sua habilidade em reconhecer o mesmo peptídeo ligado a diferentes moléculas do MHC, elas facilmente discriminem entre o peptídeo ligado ao MHC^a e o mesmo peptídeo ligado ao MHC^b. Esse reconhecimento restrito pode, algumas vezes, ser causado por diferenças na conformação do peptídeo ligado, imposta pelas diferentes moléculas do MHC, ao invés do reconhecimento direto dos aminoácidos polimórficos na própria molécula do MHC. Assim, a especificidade de um receptor de célula T é definida tanto pelo peptídeo que ela reconhece como pela molécula do MHC ligada a ele (Figura 5.20).

5-14 As células T alorreativas que reconhecem moléculas do MHC não-próprias são muito abundantes

A descoberta da restrição ao MHC revelou a função fisiológica dessas moléculas e também auxiliou no esclarecimento do intrigante fenômeno do MHC estranho na rejeição de órgãos e tecidos transplantados entre membros de uma mesma espécie. Os órgãos transplantados de doadores portadores de moléculas do MHC que diferem daquelas do receptor – mesmo que por apenas um aminoácido – são in-

Figura 5.20 O reconhecimento de antígenos pelas células T é restrito ao MHC. O receptor antígeno-específico de células T (TCR) reconhece um complexo formado pelo peptídeo antigênico e uma molécula do MHC própria. A consequência disso é que uma célula T específica para um peptídeo x e um alelo particular do MHC, MHC^a (quadro à esquerda), não reconhecerá o complexo do peptídeo x com um alelo diferente do MHC, MHC^b (quadro central), ou o complexo do peptídeo y com o MHC^a (quadro à direita). O correto reconhecimento de um peptídeo estranho e de uma molécula do MHC é conhecido como restrição ao MHC, porque diz-se que a molécula do MHC restringe a habilidade da célula T de reconhecer o antígeno. A restrição pode resultar do contato direto entre a molécula do MHC e o receptor de célula T ou ser um efeito indireto do polimorfismo do MHC nos peptídeos que se ligam ou da sua conformação quando ligada ao peptídeo.



variavelmente rejeitados devido à presença, em qualquer indivíduo, de um grande número de células T que são especificamente reativas às moléculas do MHC estranhas ou **alogênicas**. Os primeiros estudos sobre a resposta das células T às moléculas do MHC alogênicas usaram a **reação de linfócitos mistos**, na qual as células T de um indivíduo são misturadas com linfócitos de um segundo indivíduo. Se as células T deste indivíduo reconhecem as moléculas do MHC do outro indivíduo como “estranhas”, as células T irão dividir-se e proliferar. (Os linfócitos do segundo indivíduo são normalmente preparados para não se dividirem por irradiação ou tratamento com a droga citostática mitomicina C.) Esses estudos demonstraram que cerca de 1 a 10% de todas as células T em um organismo responderão ao estímulo por células de qualquer indivíduo não-relacionado, membro da mesma espécie. Esse tipo de resposta de célula T é chamado de **alorreação** ou **alorreatividade**, porque representa o reconhecimento do polimorfismo alélico em moléculas do MHC alogênicas.

Antes que o papel das moléculas do MHC na apresentação de antígenos fosse compreendido, era um mistério por que tantas células T deviam reconhecer moléculas do MHC estranhas, já que não havia razão para o sistema imune desenvolver uma defesa contra os transplantes de tecidos. Quando se entendeu que os receptores de células T evoluíram para reconhecer peptídeos estranhos em combinação com moléculas do MHC polimórficas, ficou fácil explicar a alorreatividade. Sabemos de pelo menos dois processos que podem contribuir para a alta frequência de células T alorreativas (Figura 5.21). Primeiro, as células T em desenvolvimento no timo passam por um processo de seleção positiva que favorece a sobrevivência das células cujos receptores interagem fracamente com as moléculas próprias de MHC expressas no timo (isso será discutido em detalhe no Capítulo 7). Acredita-se que ao selecionar receptores de células T para sua interação com um tipo de molécula MHC aumente a chance de que ele fará reação cruzada com outras variantes (não-próprias) de MHC. Segundo, parece que os genes para receptores de célula T codificam para uma capacidade inerente de reconhecer moléculas do MHC. Isso foi demonstrado em experimentos que observaram alorreatividade frequente em células T que são artificialmente levadas a amadurecer em animais deficientes em moléculas do MHC I e II, nos quais a seleção positiva no timo não pode ocorrer.

A alorreatividade reflete, assim, a reatividade cruzada de receptores de células T para complexos MHC não-próprios:peptídeos não-próprios (ver Figura 5.21). A interação é, contudo, influenciada pelo peptídeo ligado, assim como pela molécula do MHC. Em um extremo, existem as células T alorreativas que interagem

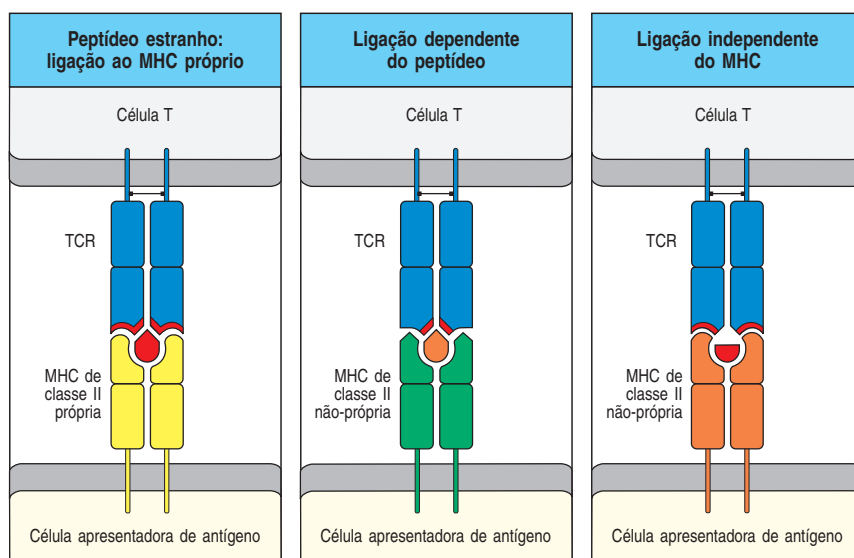


Figura 5.21 Dois modos de reatividade cruzada podem explicar a alorreatividade. Uma célula T que é específica para uma combinação MHC:peptídeo estranha (quadro à esquerda) pode apresentar reação cruzada com peptídeos apresentados por outras moléculas do MHC não-próprias (alogênicas). Isso pode acontecer por duas maneiras diferentes. Mais comumente, os peptídeos ligados à molécula do MHC alogênica interagem bem com o TCR, permitindo a ligação mesmo que não haja boa ligação com a molécula do MHC (quadro central). Alternativamente, mas de forma menos comum, a molécula do MHC alogênica pode ligar-se bem ao TCR, resultando em uma ligação forte que é, portanto, menos dependente do peptídeo que está ligado à molécula do MHC (quadro à direita).

fortemente com um complexo específico peptídeo:MHC, mas não com a mesma molécula do MHC não-própria ligada a diferentes peptídeos (ver Figura 5.21, quadro central). Células T alorreativas dependentes do peptídeo podem ser ativadas em resposta a peptídeos ligados por moléculas do MHC não-próprias nos tecidos transplantados que diferem dos peptídeos ligados pelo MHC do hospedeiro. No outro extremo, existem células T alorreativas independentes do peptídeo que interagem com moléculas do MHC não-próprias sem qualquer restrição ao peptídeo (ver Figura 5.21, quadro da direita). Na prática, respostas alorreativas contra um órgão transplantado provavelmente representam a atividade de muitas células alorreativas, dos dois tipos, e não é possível determinar a porção da reação representada por cada tipo.

5-15 Muitas células T respondem aos superantígenos

Os superantígenos são um grupo distinto de antígenos que estimulam uma resposta primária mediada por células T da mesma magnitude que a resposta contra um MHC alogênico. Essa resposta foi primeiramente descoberta em uma reação mista de linfócitos, utilizando linfócitos de linhagens de camundongos idênticas em relação ao MHC, mas geneticamente distintas. Os antígenos induzindo essa reação foram originalmente descritos como **antígenos menores de estimulação linfocitária** (Mls, *minor lymphocyte stimulating*), e parecia razoável supor que eles eram funcionalmente semelhantes às próprias moléculas do MHC. Sabemos agora, contudo, que isso não é verdade. Os antígenos Mls encontrados nessas linhagens de camundongos são codificados por retrovírus, assim como os vírus de tumores mamários murinos, que se tornaram integrados estavelmente em vários locais dos cromossomos murinos. As proteínas Mls atuam como superantígenos porque possuem um modo único de ligar-se às moléculas do MHC e ao receptor de célula T, permitindo que eles estimulem um grande número de células T. Os superantígenos são produzidos por muitos patógenos diferentes, incluindo bactérias, micoplasmas e vírus, e as respostas induzidas por eles são úteis ao patógeno, e não ao hospedeiro.

Os superantígenos são diferentes dos demais antígenos proteicos, no sentido de que são reconhecidos por células T sem serem processados em peptídeos que são capturados por moléculas do MHC. De fato, a fragmentação de um superantígeno destrói sua atividade biológica, a qual depende de sua ligação com uma proteína intacta à superfície externa de uma molécula do MHC de classe II, a qual já possui um peptídeo ligado. Além da ligação às moléculas do MHC de classe II, os superantígenos são capazes de se ligarem à região V_β de muitos receptores de células T (Figura 5.22). Os superantígenos bacterianos ligam-se principalmente à alça CDR2 V_β e, com menor intensidade, à alça CDR1 V_β e a uma alça adicional chamada de alça hipervariável 4 ou HV4. A alça HV4 é o local de ligação predominante para os superantígenos virais, pelo menos para os antígenos Mls codificados pelos vírus endógenos do tumor mamário de camundongos. Assim, a região V da cadeia α e a cadeia β do CDR3 do receptor de células T tem pouco efeito sobre o reconhecimento do superantígeno, que é determinado principalmente pelo segmento

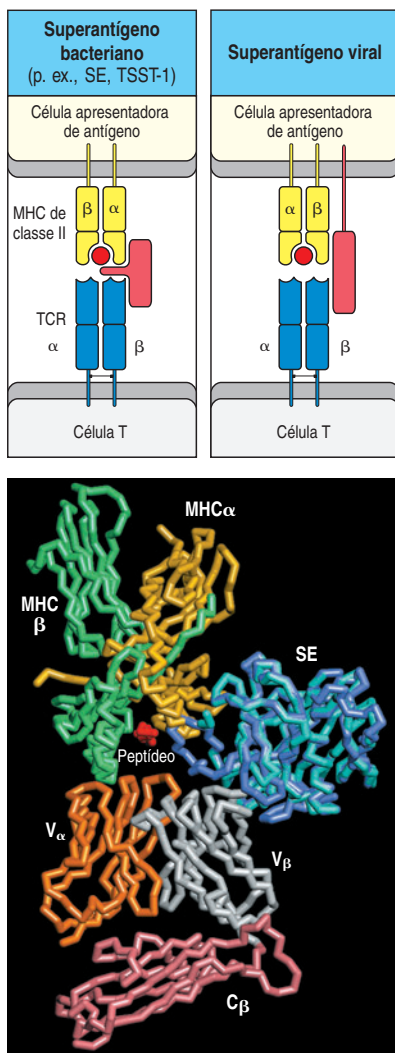


Figura 5.22 Os superantígenos se ligam diretamente aos receptores de célula T e às moléculas do MHC. Os superantígenos podem ligar-se independentemente às moléculas do MHC de classe II e aos receptores de célula T, ligando-se ao domínio V_β do receptor de célula T (TCR), longe das regiões determinadoras de complementaridade e nas faces externas da molécula do MHC de classe II, fora do sítio de ligação do peptídeo (painéis superiores). O quadro inferior mostra uma reconstrução da interação entre um receptor de célula T, uma molécula do MHC de

classe II e um superantígeno da enterotoxina de estafilococo (SE), produzida pela superposição das estruturas separadas de um complexo enterotoxina:MHC de classe II sobre um complexo enterotoxina:TCR. As duas moléculas de enterotoxina (na verdade SEC3 e SEB) são mostradas em turquesa e azul, ligando-se à cadeia α da molécula de classe II (amarelo) e à cadeia β do receptor de célula T (colorido em cinza para o domínio V_β e rosa para o domínio C_β). (Modelo molecular cortesia de H.M. Li, B.A. Fields e R.A. Mariuzza.)

gênico V, o qual codifica a cadeia V_β . Cada superantígeno pode ligar-se a um ou poucos produtos diferentes dos genes V_β , dos quais existem 20 a 50, em camundongos e no homem, possibilitando que um superantígeno possa estimular de 2 a 20% de todas as células T.

Essa forma de estímulo não ativa uma resposta imune específica para o patógeno. Ao invés disso, causa uma produção maciça de citocinas pelas células T CD4, a população responsiva predominante. Essas citocinas têm dois efeitos sobre o hospedeiro: a toxicidade sistêmica e a supressão da resposta imune adaptativa. Os dois efeitos contribuem para a patogenicidade microbiana. Entre os superantígenos bacterianos, estão as **enterotoxinas estafilocócicas (SEs)**, agentes que causam a intoxicação alimentar comum, e a **toxina da síndrome do choque tóxico-1 (TSST-1)**, o principal agente etiológico da síndrome do choque tóxico.

O papel dos superantígenos virais no homem é menos claro. Os superantígenos virais mais bem caracterizados são aqueles do vírus do tumor mamário de camundongos, os quais são comuns como antígenos endógenos nesses animais.

5-16 O polimorfismo do MHC aumenta a gama de antígenos contra os quais o sistema imune pode responder

A maioria dos genes polimórficos codifica proteínas que variam em apenas um ou poucos aminoácidos, ao passo que as diferentes variantes alélicas das proteínas do MHC diferem em até 20 aminoácidos. O extenso polimorfismo das proteínas do MHC certamente evoluiu para proteger o organismo contra as estratégias evasivas dos patógenos. Os patógenos podem evitar uma resposta imune, seja fugindo à detecção ou suprimindo a resposta decorrente. A exigência de que os antígenos patogênicos devam ser apresentados por moléculas do MHC proporciona dois possíveis mecanismos para a evasão do processo de detecção. Um é através de mutações que eliminam das proteínas do patógeno todos os peptídeos capazes de se ligarem às moléculas do MHC. Um exemplo desse tipo de estratégia é o vírus Epstein-Barr. Em regiões do sudeste da China e na Papua-Nova Guiné, há pequenas populações isoladas, nas quais cerca de 60% dos indivíduos possuem o alelo HLA-A11. Muitos isolados do vírus Epstein-Barr obtidos nessa população possuem mutações em um epítipo dominante apresentado pelo HLA-A11, de modo que os peptídeos mutantes não podem mais ligar-se ao HLA-A11 e não podem ser reconhecidos pelas células T restritas ao HLA-A11. Essa estratégia é muito mais difícil de seguir se houver muitas moléculas diferentes do MHC, e a presença de diferentes *loci* codificando proteínas funcionalmente relacionadas pode ter sido uma adaptação evolutiva dos hospedeiros à estratégia dos patógenos.

Em grandes populações de cruzamentos aleatórios, o polimorfismo em cada locus pode dobrar potencialmente o número de moléculas diferentes do MHC expressas por um indivíduo, pois a maioria dos indivíduos será heterozigota. O polimorfismo tem a vantagem adicional de que indivíduos de uma população diferirão quanto às combinações das moléculas do MHC por eles expressas e, portanto, apresentarão diferentes conjuntos de peptídeos de cada patógeno. Isso torna pouco provável que todos os indivíduos de uma população possam ser igualmente suscetíveis a um determinado patógeno, cuja disseminação será, portanto, limitada. O fato de que a exposição a microrganismos patogênicos ao longo da evolução pode selecionar a expressão de determinados alelos do MHC é fortemente indicado pela grande associação do alelo HLA-B53 com a recuperação de uma forma potencialmente letal de malária. Esse alelo é muito comum em indivíduos da África ocidental, onde a malária é endêmica, e raro em outros lugares, onde a malária letal é pouco comum.

Argumentos similares se aplicam a uma segunda possibilidade de evasão ao reconhecimento. Patógenos que podem bloquear a apresentação de seus peptídeos pelas moléculas do MHC podem evitar a resposta imune adaptativa. Os adenoví-

rus codificam uma proteína que se liga a moléculas do MHC de classe I no retículo endoplasmático e impede seu transporte para a superfície celular, evitando o reconhecimento dos peptídeos virais pelas células T CD8 citotóxicas. Essa proteína ligadora do MHC deve interagir com uma região polimórfica da molécula do MHC de classe I, porque algumas variantes alélicas são retidas no retículo endoplasmático pelas proteínas do adenovírus, e outras, não. O aumento da variedade de moléculas do MHC expressas reduz a probabilidade de que um patógeno bloqueie a apresentação por todas elas e, assim, possa escapar completamente de uma resposta imune.

Tais argumentos levantam uma questão: se ter três *loci* do MHC de classe I é melhor do que ter apenas um, por que não existem muitos mais? A provável explicação é que sempre que uma molécula do MHC diferente é acrescentada ao repertório do MHC, todas as células T que podem responder contra peptídeos próprios ligados a essa molécula devem ser removidas para manter a autotolerância. Parece que o número de *loci* do MHC presente no homem e nos camundongos é mais ou menos ótimo para equilibrar as vantagens da apresentação de uma gama aumentada de peptídeos estranhos com a desvantagem de um aumento da perda de células T do repertório.

5-17 Diversos genes com funções especializadas na imunidade também são codificados no MHC

Além dos genes que codificam as moléculas do MHC de classes I e II clássicas, altamente polimórficas, existem diversos genes de MHC “não-clássicos” no locus MHC (ver Figura 5.13) que codificam moléculas semelhantes às MHC de classe I que mostram comparativamente pouco polimorfismo (ver Figura 5.14); a maioria desses genes ainda não tem função conhecida. Eles estão ligados à região de classe I do MHC, e o seu número exato varia muito entre as espécies e mesmo entre os membros de uma mesma espécie. Esses genes foram denominados genes **MHC de classe IB**; como os genes MHC de classe I, muitos, mas não todos, associam-se à β_2 -microglobulina quando expressos na superfície celular. Sua expressão nas células é variável, tanto com relação à quantidade expressa na superfície celular quanto com relação à sua distribuição nos tecidos. As características de vários genes de MHC classe Ib são mostradas na Figura 5.23.

Uma dessas moléculas do MHC de classe IB de camundongos, a H2-M3 – pode apresentar peptídeos formilados na porção aminoterminal, o que é interessante, pois as células procarióticas iniciam a síntese proteica com uma N-formil-metionina. Células infectadas por bactérias citoplasmáticas podem ser mortas pelas células T CD8 que reconhecem peptídeos bacterianos N-formilados ligados à molécula H2-M3. Não se conhece um equivalente à molécula do MHC de classe IB no homem.

Dois outros genes altamente relacionados de MHC classe Ib murinos – *T22* e *T10* – são expressos por linfócitos ativados e são reconhecidos por um subgrupo de células T $\gamma:\delta$. A função exata das proteínas T22 e T10 não está clara, mas foi proposto que essa interação permita a regulação de linfócitos ativados por células T $\gamma:\delta$.

Os outros genes que mapeiam dentro do MHC codificam produtos, como os componentes do complemento (p. ex., C2, C4 e fator B) e as citocinas – por exemplo, fator de necrose tumoral α (TNF- α) e linfotóxina (TNF- β) – todos com importante função na imunidade. Esses genes ficam na chamada região “MHC de classe III” (ver Figura 5.13).

Muitos estudos estabeleceram associações entre a suscetibilidade a certas doenças e determinados alelos dos genes MHC (ver Capítulo 14), e agora já temos consideráveis informações a respeito de como os polimorfismos dos genes clássicos do MHC de classes I e II podem afetar a resistência ou a suscetibilidade. Sabe-se ou suspeita-se que a maioria dessas doenças influenciadas pelo MHC tem uma

etiologia imune, mas isso não é verdade para todas elas; muitos genes na região do MHC não possuem funções imunes conhecidas ou suspeitas. Por exemplo, o gene de classe Ib, *M10*, codifica uma proteína reconhecida por receptores de feromônio no órgão vomeronasal. *M10* poderia influenciar a preferência no acasalamento – um traço que já foi ligado ao MHC em roedores.

O gene para HLA-HJ, que foi renomeado *HFE* (ver Figura 5.23) fica cerca de 3×10^6 pares de base do HLA-A. Seu produto proteico é expresso em células do trato gastrointestinal e tem função no metabolismo do ferro, regulando a absorção do ferro da dieta para o corpo, mais provavelmente através de interações com o receptor da transferrina, que reduz sua afinidade por transferrina ligada ao ferro. Indivíduos com defeitos nesse gene possuem uma doença de acúmulo de ferro, hemocromatose hereditária, em que um nível anormalmente alto de ferro é retido no fígado e em outros órgãos. Camundongos deficientes para $\beta 2$ -microglobulina, e, portanto, deficientes na expressão de todas as moléculas de classe I, possuem uma sobrecarga semelhante. Outro gene de MHC com função não-imune é o da enzima 21-hidroxilase, que, quando deficiente, causa hiperplasia adrenal congênita e síndrome da depleção salina, nos casos graves. Mesmo quando um gene relacionado com uma doença é homólogo a genes do sistema imune, como no caso do *HFE*, o mecanismo da doença pode não ter relação imune. Associações de doenças relacionadas ao MHC devem ser, portanto, interpretadas com cautela e com base em um entendimento detalhado de sua estrutura genética e das funções dos genes individuais. Muito ainda deve ser aprendido sobre o significado de toda a variabilidade dos genes localizados no MHC. Por exemplo, em humanos, o componente do complemento vem em duas versões, C4A e C4B, e diferentes indivíduos possuem números variáveis do gene para cada tipo em seus genomas, mas a significância adaptativa dessa variabilidade ainda não é bem compreendida.

5-18 Moléculas do MHC de classe I especializadas atuam como ligantes para ativação e inibição das células NK

Alguns genes de classe IB, por exemplo os membros da família gênica **MIC**, são regulados por mecanismos diferentes daqueles dos genes MHC de classe I e são induzidos em resposta ao estresse celular (como o choque térmico). Existem cinco genes MIC, mas somente dois – *MICA* e *MICB* – são expressos e produzem proteínas (ver Figura 5.23). Eles são expressos por fibroblastos e células epiteliais, em particular pelas células epiteliais intestinais, e possuem uma função na imunidade inata ou na indução das respostas imunes quando os interferons são produzidos. As moléculas MIC-A e MIC-B são reconhecidas pelo receptor NKG2D expresso por células NK, células T $\gamma:\delta$ e em algumas células T CD8 e podem ativar essas células para matar os alvos que expressam MIC. NKG2D é um membro “ativador” da família NKG2 de receptores da célula NK; seu domínio citoplasmático não possui a sequência motivo inibitória encontrada em outros membros dessa família que atuam como receptores inibitórios (Seção 2-31 e 2-32). NKG2D é acoplado à proteína adaptadora DAP10, que transmite um sinal para o interior da célula pela ativação e interação com a fosfatidil-inositol quinase 3.

Ainda mais distantemente relacionada aos genes MHC de classe I, há uma pequena família de proteínas conhecidas no homem como proteínas ligantes de UL16 (ULBPs) ou RAET1 (ver Figura 5.23); as proteínas homólogas em camundongos são conhecidas como Rae1 (induzidas precocemente pelo ácido retinoico). Elas também se ligam ao receptor NKG2D, como descrito na Seção 2-32. Elas parecem ser expressas sob condições de estresse celular, como quando as células estão infectadas com patógenos ou sofreram transformação. Expressando ULBPs, células infectadas ou estressadas podem ativar NKG2D em células NK, células T $\gamma:\delta$ e células T $\alpha:\beta$ CD8, e, assim, podem ser reconhecidas e eliminadas.

A molécula do MHC de classe Ib humana HLA-E e sua contraparte murina Qa-1 (ver Figura 5.23) têm uma função especializada no reconhecimento das células

	Molécula de classe Ib					Receptores ou proteínas com que interagem			
	Humano	Camundongo	Padrão de expressão	Associa-se à β_2 -microglobulina	Poli-morfismo	Ligante	Receptor de célula T	Receptor NK	Função biológica
Codificada pelo MHC	HLA-C (classe 1a)		Ubíquo	Sim	Alto	Peptídeo	TCR	KIRs	Ativa células T inibe células NK
		H2-M3	Limitado	Sim	Baixo	Peptídeo fMet	TCR		Ativa CTLs com peptídeos bacterianos
		T22 T10	Esplenócitos	Sim	Baixo	Nenhum	$\gamma\delta$ TCR		Regulação de esplenócitos ativados
	HLA-E	Qa-1	Ubíquo	Sim	Baixo	Peptídeos líderes do MHC (Qdm)		NKG2A NKG2C	Inibição de células NK
	HLA-F		Amplamente expresso	Sim	Baixo	Peptídeo?		LILRB1 LILRB2	Desconhecida
	HLA-G		Interface maternal/fetal	Sim	Baixo	Peptídeo	TCR	LILRB1	Modula interação maternal/fetal
	MIC-A MIC-B		Trato GI, amplamente expresso	Não	Moderado	Nenhum		NKG2D	Ativação induzida per estresse de células NK e CD8
		TL	Epitélio do intestino delgado	Sim	Baixo	Nenhum	CD8 α : α		Modulação potencial de ativação de células T
		M10	Neurônios vomero-nasais	Sim	Baixo	Desconhecido			Receptor V2R vomeronasal Detecção de feromônios
Não codificada pelo MHC	ULBPs	MULT1 H60, Rae1	Limitado	Não	Baixo	Nenhum		NKG2D	Ligante induzido ativador de células NK
	MR1	MR1	Ubíquo	Sim	Nenhum	Desconhecido		LILRB2	Controle da resposta inflamatória
	CD1a– CD1e	CD1d	Limitado	Sim	Nenhum	Lípídeos e glicolípídeos	α : β TCR		Ativa células T contra lípídeos bacterianos
		Mill1 Mill2	Ubíquo	Sim?	Baixo	Desconhecido	Desconhecido		Desconhecida
	HFE	HFE	Fígado e intestino	Sim	Baixo	Nenhum			Receptor de transferrina Homeostase de ferro
	FcRn	FcRn	Interface maternal/fetal	Sim	Baixo	Nenhum			Fc (IgG) Leva IgG materna para o feto (imunidade passiva)
	ZAG	ZAG	Fluidos corporais	Não	Nenhum	Ácido graxo			Homeostase de lípídeos

Figura 5.23 Proteínas do MHC classe Ib e suas funções. As proteínas de MHC classe Ib são codificadas tanto dentro do locus MHC como em outros cromossomos. As funções de algumas proteínas MHC classe Ib não estão relacionadas ao

sistema imune, mas muitas possuem um papel na imunidade inata ao interagir com receptores em células NK (ver texto).

NK. HLA-E e Q1-a se ligam a um grupo restrito de peptídeos não-polimórficos chamados de determinantes modificadores Q1-a (Qdm), derivados de peptídeos líderes de outras moléculas do MHC de classe I. Esses complexos peptídeo:HLA-E se ligam no receptor NKG2A, presente nas células NK, formando um complexo com a proteína de superfície CD94 (ver Seção 2-32). O NKG2A é um membro inibidor da família NKG2 e, quando estimulado, inibe a atividade citotóxica da célula NK. Dessa maneira, uma célula que expressa HLA-E ou Qa-1 não é morta pelas células NK.

Duas outras moléculas do MHC de classe Ib – HLA-F e HLA-G (ver Figura 5.23) – podem também inibir a morte celular mediada por células NK. HLA-G é expressa nas células da placenta derivadas do feto, que migram para a parede uterina. Essas células não expressam moléculas clássicas do MHC de classe I e não podem ser reconhecidas pelas células T CD8, mas, diferentemente das células que não expressam as moléculas clássicas do MHC de classe I, elas não são mortas pelas células NK. Isso ocorre porque a molécula HLA-G é reconhecida por um receptor inibitório nas células NK, o membro da subfamília B de receptores de leucócitos do tipo imunoglobulina 1 (LILRB1), também chamado de ILT2 ou LIR-1, que impede que a célula NK mate as células da placenta. HLA-F é expresso em vários tecidos, por exemplo, em algumas linhagens de monócitos ou em células linfóides transformadas por vírus. Acredita-se também que HLA-F interaja com LILRB1.

5-19 A família CD1 das moléculas tipo MHC de classe I é codificada fora do MHC e apresenta lipídeos microbianos para células T restritas a CD1

Alguns genes semelhantes ao MHC de classe I mapeiam fora da região do MHC. Uma família desses genes, chamada de **CD1**, é expressa em células dendríticas e monócitos, bem como em alguns tímócitos. Os humanos possuem 5 genes CD1, CD1a até e, ao passo que os camundongos expressam apenas duas versões altamente homólogas de CD1d, especificamente CD1d1 e CD1d2. As proteínas CD1 podem apresentar antígenos às células T, mas possuem duas diferenças que as distinguem das moléculas clássicas do MHC de classe I. A primeira é a de que CD1, embora similar às moléculas do MHC de classe I na organização de suas subunidades e na associação à β_2 -microglobulina, comporta-se como uma molécula do MHC de classe II. Ela não é retida no retículo endoplasmático pela associação ao complexo TAP, mas é direcionada às vesículas endocíticas, onde se liga ao seu ligante. A segunda característica incomum é que, ao contrário das moléculas do MHC classe I, as moléculas CD1 possuem um canal hidrofóbico que é especializado na ligação a cadeias hidrocarbono alquil. Isso confere às moléculas CD1 uma capacidade de apresentar glicolipídeos e ligar-se a eles.

As moléculas CD1 são classificadas em grupo 1, juntando CD1a, CD1b e CD1c, e grupo 2, contendo apenas CD1d; CD1e é considerado intermediário. As moléculas do grupo 1 podem ligar e apresentar antígenos glicolipídicos, fosfolipídicos e lipopeptídicos microbianos, em particular componentes da membrana de micobactérias do ácido micólico, o monomicolato de glicose, os manosídeos de fosfatidilinositol e a lipoarabinomanano. Acredita-se que as moléculas grupo 2 de CD1 se ligam principalmente a antígenos lipídicos próprios, como esfingolipídeos e diacilgliceróis. Estudos estruturais mostram que a molécula Cd1 tem um sulco de ligação profundo, no qual os antígenos glicolipídicos se ligam. As moléculas do grupo 1 ligam seus antígenos ancorando as cadeias alquil no sulco hidrofóbico, que orienta as cadeias variáveis de carboidratos e outras partes hidrofílicas dessas moléculas saindo para fora do final do sulco, permitindo o reconhecimento pelos receptores de células T nas células T restritas a CD1.

Enquanto as células T que reconhecem antígenos apresentados por moléculas do MHC I e II expressam CD8 e CD4, respectivamente, as células T que reconhecem lipídeos apresentados por moléculas CD1 não expressam CD4 ou CD8. A maioria das células T que reconhecem peptídeos apresentados por moléculas CD1 do

grupo 1 possuem um repertório diverso de receptores $\alpha:\beta$; ao contrário, as células T restritas a CD1d são menos diversificadas, utilizando a mesma cadeia TCR α (V α 24-J α 18 em humanos).

Parece que os genes CD1 evoluíram como uma linhagem separada de moléculas apresentadoras de antígeno capazes de apresentar lipídeos e glicolipídeos microbianos às células T. Assim como peptídeos são colocados nas proteínas MHC clássicas em várias localizações celulares, as várias proteínas CD1 são transportadas diferentemente através do retículo endoplasmático e compartimentos endocíticos, o que fornece acesso a diferentes antígenos lipídicos. O transporte é regulado por uma sequência de aminoácidos no término do domínio citoplasmático da proteína CD1, que controla a interação com os complexos proteína adaptadora (AP). CD1a não possui essa sequência motivo de ligação e se move para a superfície da célula, onde é transportado apenas através do compartimento endocítico. CD1c e CD1d têm sequências motivo que interagem com a adaptadora AP-2 e são transportados através de endossomos precoces e tardios; CD1d também é direcionado aos lisossomos. CD1b e o CD1d murinos ligam-se a AP-2 e AP-3 e podem ser transportados por endossomos tardios, lisossomos, e os MHC. As proteínas CD1 podem, assim, ligar-se a lipídeos entregues e processados na rota endocítica, assim como pela internalização de micobactérias ou a ingestão de lipoarabinomananos mediados pelos receptores de manose (ver Seção 2-6).

Resumo

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de genes consiste em um conjunto de *loci* gênicos ligados, codificando muitas das proteínas envolvidas na apresentação de antígenos às células T, mais notadamente as glicoproteínas do MHC de classes I e II (as moléculas do MHC) que apresentam peptídeos ao receptor de células T. A característica mais notável dos genes MHC é seu extenso polimorfismo. Este polimorfismo é de importância crítica no reconhecimento de antígenos pelas células T. Uma célula T que reconhece o antígeno como um peptídeo ligado por uma variante alélica particular de uma molécula do MHC não reconhecerá o mesmo peptídeo quando ligado a outras moléculas do MHC. Esse comportamento dos linfócitos T é chamado de restrição ao MHC. A maioria dos alelos do MHC difere por substituições múltiplas de aminoácidos, e essas diferenças estão localizadas no sítio de ligação do peptídeo e regiões adjacentes que fazem contato direto com o receptor de célula T. Ao menos três propriedades das moléculas do MHC são afetadas pelo polimorfismo do MHC: a gama de peptídeos ligados, a conformação desses peptídeos e a interação direta da molécula MHC com o receptor de célula T. Assim, a natureza altamente polimórfica do MHC tem consequências funcionais, e a seleção evolutiva para esses polimorfismos sugere que o polimorfismo é crucial para a função das moléculas do MHC na resposta imune. Poderosos mecanismos genéticos geram essa variabilidade observada entre os alelos do MHC, podendo-se argumentar que a pressão seletiva, necessária à manutenção de uma grande variedade de moléculas do MHC na população, provém dos agentes infecciosos.

Dentro do locus MHC há ainda um grande número de genes cuja estrutura é fortemente relacionada às moléculas de classe I – as chamadas moléculas do MHC não-clássicas, ou classe Ib. Apesar de alguns desses genes servirem aos propósitos quando estão relacionados ao sistema imune, muitos estão envolvidos no reconhecimento pela ativação e inibição de receptores expressos por células NK, células T $\gamma:\delta$, assim como células T $\alpha:\beta$. As proteínas de MHC classe Ib chamadas

de moléculas Cd1 são codificadas fora do locus MHC e ligam-se a lipídeos e antígenos glicolipídeos para apresentação às células T.

Resumo do Capítulo 5

Normalmente, os receptores de antígenos das células T reconhecem diferentes peptídeos próprios ligados pelas próprias moléculas do MHC. Durante uma infecção, os receptores de antígenos das células T reconhecem complexos de peptídeos derivados dos patógenos ligados às moléculas do MHC na superfície das células-alvo. Há duas classes de moléculas do MHC: moléculas do MHC de classe I, que se ligam estavelmente a peptídeos derivados de proteínas sintetizadas e degradadas no citosol; e moléculas do MHC de classe II, que se ligam estavelmente a peptídeos derivados de proteínas degradadas em vesículas endocíticas. Além de se ligarem ao receptor de célula T, as duas classes de moléculas do MHC são diferencialmente reconhecidas por duas moléculas correceptoras – o CD4 e o CD8 – que caracterizam as duas principais subpopulações de células T. As células T CD8 reconhecem o complexo peptídeo:MHC de classe I e são ativadas para matar as células que expõem peptídeos derivados de patógenos citosólicos, como os vírus. Antígenos exógenos como aqueles obtidos durante a fagocitose de antígenos virais por células dendríticas podem ser encaminhados do sistema vesicular para o citosol, um processo conhecido como apresentação cruzada, para colocação em, e apresentação por, moléculas do MHC classe I. Essa rota é importante para a ativação inicial de células T CD8 por células dendríticas. Células T CD4 reconhecem o complexo peptídeo:MHC de classe II e são especialistas em ativar outras células efectoras do sistema imune, por exemplo, as células B e os macrófagos, para atuarem contra antígenos estranhos ou patógenos que tenham fagocitado. Assim, as duas classes de moléculas do MHC apresentam peptídeos de diferentes compartimentos celulares na superfície celular, onde são reconhecidas por diferentes tipos de células T que desempenham a função efectora apropriada. Assim, as duas classes de moléculas do MHC entregam peptídeos de diferentes compartimentos intracelulares para a superfície celular, onde eles são reconhecidos por diferentes tipos de células T que desempenham as funções efectoras adequadas.

Existem vários genes para cada classe de molécula do MHC, arranjados em um agrupamento dentro de uma grande região conhecida como o complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Dentro do MHC, os genes para as moléculas do MHC estão ligados aos genes envolvidos na degradação de proteínas em peptídeos, na formação do complexo peptídeo e molécula do MHC e no transporte desses complexos para a superfície celular. Pelo fato de os diversos genes para moléculas do MHC de classes I e II serem altamente polimórficos e serem expressos de forma codominante, cada indivíduo expressa diversas moléculas diferentes do MHC de classes I e II. Cada molécula do MHC diferente pode ligar-se estavelmente a uma gama de peptídeos diferentes, e, dessa forma, o repertório do MHC de cada indivíduo pode reconhecer e ligar-se a muitos antígenos peptídicos diferentes. Devido ao fato de que o receptor de célula T se liga ao complexo peptídeo:MHC, as células T apresentam uma restrição ao MHC para o reconhecimento do antígeno, de forma que uma determinada célula T é específica para um peptídeo específico ligado a uma molécula do MHC específica. O locus MHC contém muitos genes MHC não-clássicos, muitos dos quais participam em respostas imunes interagindo com outros receptores além do receptor de célula T, como o receptor NK2GD expresso por células NK. Essas moléculas classe Ib podem fornecer sinais inibitórios e ativadores e participam na imunidade inata e na imunorregulação.

Teste seu conhecimento

- 5.1 Embora as moléculas do MHC de classe I e II sejam estrutural e funcionalmente homólogas, elas possuem diferentes vias de organização estrutural e apresentação na superfície celular. (a) Descreva como esses processos se relacionam com as diferentes funções das moléculas de classes I e II. (b) Como essas funções se relacionam à fonte da qual as moléculas de classe I e II recebem peptídeos? (c) Dado que os processos de autofagia e apresentação cruzada podem redirecionar os antígenos de várias fontes para rotas alternativas, como esses processos alteram sua resposta em (b)?
- 5.2 Os patógenos virais adquiriram diversos mecanismos para evadir a resposta imune. (a) Descreva os passos pelos quais os vírus podem evitar o reconhecimento de antígenos virais por células T CD8 e forneça um exemplo específico para isso. (b) Dos exemplos da evasão viral apresentada neste capítulo, a maioria relacionava-se a antígenos apresentados por MHC classe I. Por que deveriam haver mais exemplos da inibição viral da apresentação de antígenos por moléculas do MHC de classe I do que classe II? (c) Sugira uma razão pela qual os vírus de DNA extensos podem usar esses mecanismos mais do que os pequenos vírus de RNA.
- 5.3 “O MHC é um operon de apresentação de antígeno.” Até que ponto esta é uma descrição adequada do MHC e quais os fatores que podem ser responsáveis por esse tipo de organização?
- 5.4 Muitas das proteínas codificadas dentro do MHC existem na população em múltiplas formas. (a) Que eventos genéticos deram origem a essa variação e quais são as consequências funcionais? (b) Em alguns casos, certas combinações de alelos dos diferentes genes MHC estão presentes em frequências mais altas do que seriam previstas se as combinações fossem apenas ao acaso. Quais são os possíveis mecanismos que podem explicar esse fenômeno?
- 5.5 A rejeição dos tecidos transplantados pode resultar da alorreatividade do repertório das células T contra o MHC do transplante. (a) Descreva os processos que geram a alorreatividade. (b) Discuta a relação entre alorreatividade e restrição ao MHC do repertório de células T. (c) Como foi descoberto o fenômeno de restrição ao MHC? Qual o papel dos peptídeos na alorreatividade?
- 5.6 Muitos genes fora do locus MHC codificam proteínas que são estrutural e funcionalmente relacionadas às proteínas MHC classe I. (a) Discuta os diferentes tipos celulares que reconhecem várias moléculas do MHC não-clássicas e quais as suas funções. (b) Discuta os tipos de ligante(s), se é que existem, que são apresentados por vários membros dessas proteínas.

Referências gerais

- Bodmer, J.G., Marsh, S.G.E., Albert, E.D., Bodmer, W.F., DuPont, B., Erlich, H.A., Mach, B., Mayr, W.R., Parham, P., Saszaki, T., *et al.*: **Nomenclature for factors of the HLA system, 1991.** *Tissue Antigens* 2000, **56**:289–290.
- Germain, R.N.: **MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation.** *Cell* 1994, **76**:287–299.
- Klein, J.: *Natural History of the Major Histocompatibility Complex.* New York, J. Wiley & Sons, 1986.
- Moller, G. (ed.): **Origin of major histocompatibility complex diversity.** *Immunol. Rev.* 1995, **143**:5–292.

Referências por seção

- 5-1 **As moléculas do MHC de classes I e II carregam peptídeos para a superfície celular a partir de dois compartimentos intracelulares distintos**
- Brocke, P., Garbi, N., Momburg, F., and Hammerling, G.J.: **HLA-DIVI, HLA-DO and tapasin: functional similarities and differences.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:22–29.
- Gromme, M., and Neefjes, J.: **Antigen degradation or presentation by IiHHC class I molecules via classical and non-classical pathways.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:181–202.

Villadangos, J.A.: **Presentation of antigens by MHC class II molecules: getting the most out of them.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:329–346.

Williams, A., Peh, C.A., and Elliott, T.: **The cell biology of MHC class I antigen presentation.** *Tissue Antigens* 2002, **59**:3–17.

5-2 Os peptídeos que se ligam às moléculas do MHC de classe I são transportados ativamente do citosol para o retículo endoplasmático

Gorbulev, S., Abele, R., and Tampe, R.: **Allosteric crosstalk between peptide-binding, transport, and ATP hydrolysis of the ABC transporter TAP.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001, **98**:3732–3737.

Lankat-Buttgereit, B., and Tampe, R.: **The transporter associated with antigen processing: function and implications in human diseases.** *Physiol. Rev.* 2002, **82**:187–204.

Townsend, A., Ohlen, C., Foster, L., Bastin, J., Lunggren, H.G., and Karre, K.: **A mutant cell in which association of class I heavy and light chains is induced by viral peptides.** *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1989, **54**:299–308.

Uebel, S., and Tampe, R.: **Specificity of the proteasome and the TAP transporter.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:203–208.

5-3 Os peptídeos para transporte dentro do retículo endoplasmático são gerados no citosol

Goldberg, A.L., Cascio, P., Saric, T., and Rock, K.L.: **The importance of the proteasome and subsequent proteolytic steps in the generation of antigenic peptides.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:147–164.

Hammer, G.E., Gonzalez, F., Champsaur, M., Cado, D., and Shastri, N.: **The aminopeptidase ERAAP shapes the peptide repertoire displayed by major histocompatibility complex class I molecules.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:103–112.

Rock, K.L., York, I.A., Saric, T., and Goldberg, A.L.: **Protein degradation and the generation of MHC class I-presented peptides.** *Adv. Immunol.* 2002, **80**:1–70.

Schubert, U., Anton, L.C., Gibbs, J., Norbury, C.C., Yewdell, J.W., and Bennink, J.R.: **Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes.** *Nature* 2000, **404**:770–774.

Serwold, T., Gonzalez, F., Kim, J., Jacob, R., and Shastri, N.: **ERAAP customizes peptides for MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum.** *Nature* 2002, **419**:480–483.

Shastri, N., Schwab, S., and Serwold, T.: **Producing nature's gene-chips: the generation of peptides for display by MHC class I molecules.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:463–493.

Sijts, A., Sun, Y., Janek, K., Kral, S., Paschen, A., Schadendorf, D., and Kloetzel, P.M.: **The role of the proteasome activator PA28 in MHC class I antigen processing.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:165–169.

Vigneron, N., Stroobant, V., Chapiro, J., Ooms, A., Degiovanni, G., Morel, S., van der Bruggen, P., Boon, T., and Van den Eynde, B.J.: **An antigenic peptide produced by peptide splicing in the proteasome.** *Science* 2004, **304**:587–590.

5-4 O transporte retrógrado do retículo endoplasmático para o citosol permite que as proteínas exógenas sejam processadas para apresentação cruzada por moléculas do MHC de classe I

Ackerman, A.L., and Cresswell, P.: **Cellular mechanisms governing cross-presentation of exogenous antigens.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:678–684.

Bevan, M.J.: **Minor H antigens introduced on H-2 different stimulating cells cross-react at the cytotoxic T cell level during in vivo priming.** *J. Immunol.* 1976, **117**:2233–2238.

Bevan, M.J.: **Helping the CD8⁺ T cell response.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:595–602.

Groothuis, T.A.M., and Neefjes, J.: **The many roads to cross-presentation.** *J. Exp. Med.* 2005, **202**:1313–1318.

5-5 Moléculas do MHC de classe I recém-sintetizadas são retidas no retículo endoplasmático até que se liguem a peptídeos

Bouvier, M.: **Accessory proteins and the assembly of human class I MHC molecules: a molecular and structural perspective.** *Mol. Immunol.* 2003, **39**:697–706.

Gao, B., Adhikari, R., Howarth, M., Nakamura, K., Gold, M.C., Hill, A.B., Knee, R., Michalak, M., and Elliott, T.: **Assembly and antigen-presenting function of MHC class I molecules in cells lacking the ER chaperone calreticulin.** *Immunity* 2002, **16**:99–109.

Grande, A.G. III, and Van Kaer, L.: **Tapasin: an ER chaperone that controls MHC class I assembly with peptide.** *Trends Immunol.* 2001, **22**:194–199.

Pilon, M., Schekman, R., and Romisch, K.: **Sec61p mediates export of a misfolded secretory protein from the endoplasmic reticulum to the cytosol for degradation.** *EMBO J.* 1997, **16**:4540–4548.

Van Kaer, L.: **Accessory proteins that control the assembly of MHC molecules with peptides.** *Immunol. Res.* 2001, **23**:205–214.

Williams, A., Peh, C.A., and Elliott, T.: **The cell biology of MHC class I antigen presentation.** *Tissue Antigens* 2002, **59**:3–17.

Williams, A.P., Peh, C.A., Purcell, A.W., McCluskey, J., and Elliott, T.: **Optimization of the MHC class I peptide cargo is dependent on tapasin.** *Immunity* 2002, **16**:509–520.

5-6 Muitos vírus produzem imunoevasinas que interferem com a apresentação de antígeno por moléculas do MHC de classe I

Lilley, B.N., and Ploegh, H.L.: **A membrane protein required for dislocation of misfolded proteins from the ER.** *Nature* 2004, **429**:834–840.

Lilley, B.N., and Ploegh, H.L.: **Viral modulation of antigen presentation: manipulation of cellular targets in the ER and beyond.** *Immunol. Rev.* 2005, **207**:126–144.

Lybarger, L., Wang, X., Harris, M., and Hansen, T.H.: **Viral immune evasion molecules attack the ER peptide-loading complex and exploit ER-associated degradation pathways.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:79–87.

5-7 Os peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II são produzidos em vesículas endocíticas acidificadas

Godkin, A.J., Smith, K.J., Willis, A., Tejada-Simon, M.V., Zhang, J., Elliott, T., and Hill, A.V.: **Naturally processed HLA class II peptides reveal highly conserved immunogenic flanking region sequence preferences that reflect antigen processing rather than peptide-MHC interactions.** *J. Immunol.* 2001, **166**:6720–6727.

Hiltbold, E.M., and Roche, P.A.: **Trafficking of MHC class II molecules in the late secretory pathway.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:30–35.

Hsieh, C.S., deRoos, P., Honey, K., Beers, C., and Rudensky, A.Y.: **A role for cathepsin L and cathepsin S in peptide generation for MHC class II presentation.** *J. Immunol.* 2002, **168**:2618–2625.

Lennon-Dumenil, A.M., Bakker, A.H., Wolf-Bryant, P., Ploegh, H.L., and Lagaudriere-Gesbert, C.: **A closer look at proteolysis and MHC-class-II-restricted antigen presentation.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:15–21.

Maric, M., Arunachalam, B., Phan, U.T., Dong, C., Garrett, W.S., Cannon, K.S., Alfonso, C., Karlsson, L., Flavell, R.A., and Cresswell, P.: **Defective antigen processing in GILT-free mice.** *Science* 2001, **294**:1361–1365.

Plüger, E.B., Boes, M., Alfonso, C., Schroter, C.J., Kalbacher, H., Ploegh, H.L., and Driessen, C.: **Specific role for cathepsin S in the generation of antigenic peptides in vivo.** *Eur. J. Immunol.* 2002, **32**:467–476.

Schwarz, G., Brandenburg, J., Reich, M., Burster, T., Driessen, C., and Kalbacher, H.: **Characterization of legumain.** *Biol. Chem.* 2002, **383**:1813–1816.

5-8 A cadeia invariante direciona as moléculas do MHC de classe II recém-sintetizadas para as vesículas intracelulares acidificadas

Gregers, T.F., Nordeng, T.W., Birkeland, H.C., Sandlie, I., and Bakke, O.: **The cytoplasmic tail of invariant chain modulates antigen processing and presentation.** *Eur. J. Immunol.* 2003, **33**:277–286.

Hiltbold, E.M., and Roche, P.A.: **Trafficking of MHC class II molecules in the late secretory pathway.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:30–35.

Kleijmeer, M., Ramm, G., Schuurhuis, D., Griffith, J., Rescigno, M., Ricciardi-Castagnoli, P., Rudensky, A.Y., Ossendorp, F., Melief, C.J., Stoorvogel, W., and Geuze, H.J.: **Reorganization of multivesicular bodies regulates MHC class II antigen presentation by dendritic cells.** *J. Cell Biol.* 2001, **155**:53–63.

van Lith, M., van Ham, M., Griekspoor, A., Tjin, E., Verwoerd, D., Calafat, J., Jansen, H., Reits, E., Pastors, L., and Neefjes, J.: **Regulation of MHC class II antigen presentation by sorting of recycling HLA-DM/DO and class II within the multivesicular body.** *J. Immunol.* 2001, **167**:884–892.

5-9 Uma molécula especializada, semelhante à molécula do MHC de classe II, catalisa o carregamento dos peptídeos para as moléculas do MHC de classe II

Pathak, S.S., Lich, J.D., and Blum, J.S.: **Cutting edge: editing of recycling class II:peptide complexes by HLA-DM.** *J. Immunol.* 2001, **167**:632–635.

Qi, L., and Ostrand-Rosenberg, S.: **H2-O inhibits presentation of bacterial superantigens, but not endogenous self antigens.** *J. Immunol.* 2001, **167**:1371–1378.

Van Kaer, L.: **Accessory proteins that control the assembly of MHC molecules with peptides.** *Immunol. Res.* 2001, **23**:205–214.

Zarutskie, J.A., Busch, R., Zavala-Ruiz, Z., Rushe, M., Mellins, E.D., and Stern, L.J.: **The kinetic basis of peptide exchange catalysis by HLA-DM.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001, **98**:12450–12455.

5-10 A ligação peptídica estável pelas moléculas do MHC permite uma apresentação de antígeno eficaz na superfície celular

Apostolopoulos, V., McKenzie, I.F., and Wilson, I.A.: **Getting into the groove: unusual features of peptide binding to MHC class I molecules and implications in vaccine design.** *Front. Biosci.* 2001, **6**:D1311–D1320.

Buslepp, J., Zhao, R., Donnini, D., Loftus, D., Saad, M., Appella, E., and Collins, E.J.: **T cell activity correlates with oligomeric peptide-major histocompatibility complex binding on T cell surface.** *J. Biol. Chem.* 2001, **276**:47320–47328.

Hill, J.A., Wang, D., Jevnikar, A.M., Cairns, E., and Bell, D.A.: **The relationship between predicted peptide-MHC class II affinity and T-cell activation in a HLA-DR β 1*0401 transgenic mouse model.** *Arthritis Res. Ther.* 2003, **5**:R40–R48.

Su, R.C., and Miller, R.G.: **Stability of surface H-2K^b, H-2D^b, and peptide-receptive H-2K^b on splenocytes.** *J. Immunol.* 2001, **167**:4869–4877.

5-11 Muitas proteínas envolvidas no processamento e na apresentação de antígenos são codificadas por genes localizados no complexo de histocompatibilidade principal

Aguado, B., Bahram, S., Beck, S., Campbell, R.D., Forbes, S.A., Geraghty, D., Guillaudeux, T., Hood, L., Horton, R., Inoko, H., et al. (The MHC Sequencing Consortium): **Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex.** *Nature* 1999, **401**:921–923.

Chang, C.H., Gourley, T.S., and Sisk, T.J.: **Function and regulation of class II transactivator in the immune system.** *Immunol. Res.* 2002, **25**:131–142.

Kumnovics, A., Takada, T., and Lindahl, K.F.: **Genomic organization of the mammalian MHC.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:629–657.

Lefranc, M.P.: **IMGT, the international ImMunoGeneTics database.** *Nucleic Acids Res.* 2003, **31**:307–310.

5-12 Os produtos proteicos dos genes MHC de classes I e II são altamente polimórficos

Gaur, L.K., and Nepom, G.T.: **Ancestral major histocompatibility complex DRB genes beget conserved patterns of localized polymorphisms.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:5380–5383.

Marsh, S.G.: **Nomenclature for factors of the HLA system, update December 2002.** *Eur. J. Immunogenet.* 2003, **30**:167–169.

Robinson, J., and Marsh, S.G.: **HLA informatics. Accessing HLA sequences from sequence databases.** *Methods Mol. Biol.* 2003, **210**:3–21.

Robinson, J., Waller, M.J., Parham, P., de Groot, N., Bontrop, R., Kennedy, L.J., Stoehr, P., and Marsh, S.G.: **IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex.** *Nucleic Acids Res.* 2003, **31**:311–314.

5-13 O polimorfismo do MHC afeta o reconhecimento do antígeno pelas células T, influenciando a ligação peptídica e os contatos entre o receptor da célula T e a molécula do MHC

Falk, K., Rotzschke, O., Stevanovic, S., Jung, G., and Rammensee, H.G.: **Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules.** *Nature* 1991, **351**:290–296.

Garcia, K.C., Degano, M., Speir, J.A., and Wilson, I.A.: **Emerging principles for T cell receptor recognition of antigen in cellular immunity.** *Rev. Immunogenet.* 1999, **1**:75–90.

Hillig, R.C., Coulie, P.G., Stroobant, V., Saenger, W., Ziegler, A., and Hulsmeier, M.: **High-resolution structure of HLA-A*0201 in complex with a tumour-specific antigenic peptide encoded by the MAGE-A4 gene.** *J. Mol. Biol.* 2001, **310**:1167–1176.

Katz, D.H., Hamaoka, T., Dorf, M.E., Maurer, P.H., and Benacerraf, B.: **Cell interactions between histoincompatible T and B lymphocytes. IV. Involvement of immune response (Ir) gene control of lymphocyte interaction controlled by the gene.** *J. Exp. Med.* 1973, **138**:734–739.

Kjer-Nielsen, L., Clements, C.S., Brooks, A.G., Purcell, A.W., Fontes, M.R., McCluskey, J., and Rossjohn, J.: **The structure of HLA-B8 complexed to an immunodominant viral determinant: peptide-induced conformational changes and a mode of MHC class I dimerization.** *J. Immunol.* 2002, **169**:5153–5160.

Rosenthal, A.S., and Shevach, E.M.: **Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T lymphocytes. I. Requirement for histocompatible macrophages and lymphocytes.** *J. Exp. Med.* 1973, **138**:1194–1212.

Wang, J.H., and Reinherz, E.L.: **Structural basis of T cell recognition of peptides bound to MHC molecules.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1039–1049.

Zinkernagel, R.M., and Doherty, P.C.: **Restriction of in vivo T-cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system.** *Nature* 1974, **248**:701–702.

5-14 As células T alorreativas que reconhecem moléculas do MHC não-próprias são muito abundantes

Hennecke, J., and Wiley, D.C.: **Structure of a complex of the human alpha/beta T cell receptor (TCR) HA1.7, influenza hemagglutinin peptide, and major histocompatibility complex class II molecule, HLA-DR4 (DRA*0101 and DRB1*0401): insight into TCR cross-restriction and alloreactivity.** *J. Exp. Med.* 2002, **195**:571–581.

Jankovic, V., Remus, K., Molano, A., and Nikolich-Zugich, J.: **T cell recognition of an engineered MHC class I molecule: implications for peptide-independent alloreactivity.** *J. Immunol.* 2002, **169**:1887–1892.

- Merkenschlager, M., Graf, D., Lovatt, M., Bommhardt, U., Zamoyska, R., and Fisher, A.G.: **How many thymocytes audition for selection?** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:1149–1158.
- Nesic, D., Maric, M., Santori, F.R., and Vukmanovic, S.: **Factors influencing the patterns of T lymphocyte allorecognition.** *Transplantation* 2002, **73**:797–803.
- Reiser, J.B., Darnault, C., Guimezanes, A., Gregoire, C., Mosser, T., Schmitt-Verhulst, A.M., Fontecilla-Camps, J.C., Malissen, B., Housset, D., and Mazza, G.: **Crystal structure of a T cell receptor bound to an allogeneic MHC molecule.** *Nat. Immunol.* 2000, **1**:291–297.
- Speir, J.A., Garcia, K.C., Brunmark, A., Degano, M., Peterson, P.A., Teyton, L., and Wilson, I.A.: **Structural basis of 2C TCR allorecognition of H-2Ld peptide complexes.** *Immunity* 1998, **8**:553–562.
- Zerrahn, J., Held, W., and Raulet, D.H.: **The MHC reactivity of the T cell repertoire prior to positive and negative selection.** *Cell* 1997, **88**:627–636.
- 5-15 Muitas células T respondem aos superantígenos**
- Acha-Orbea, H., Finke, D., Attinger, A., Schmid, S., Wehrli, N., Vacheron, S., Xenarios, I., Scarpellino, L., Toellner, K.M., MacLennan, I.C., and Luther, S.A.: **Interplays between mouse mammary tumor virus and the cellular and humoral immune response.** *Immunol. Rev.* 1999, **168**:287–303.
- Alouf, J.E., and Muller-Alouf, H.: **Staphylococcal and streptococcal superantigens: molecular, biological and clinical aspects.** *Int. J. Med. Microbiol.* 2003, **292**:429–440.
- Macphail, S.: **Superantigens: mechanisms by which they may induce, exacerbate and control autoimmune diseases.** *Int. Rev. Immunol.* 1999, **18**:141–180.
- Kappler, J.W., Staerz, U., White, J., and Marrack, P.: **T cell receptor Vb elements which recognize Mls-modified products of the major histocompatibility complex.** *Nature* 1988, **332**:35–40.
- Sundberg, E.J., Li, H., Llera, A.S., McCormick, J.K., Tormo, J., Schlievert, P.M., Karjalainen, K., and Mariuzza, R.A.: **Structures of two streptococcal superantigens bound to TCR beta chains reveal diversity in the architecture of T cell signaling complexes.** *Structure* 2002, **10**:687–699.
- Torres, B.A., Perrin, G.Q., Mujtaba, M.G., Subramaniam, P.S., Anderson, A.K., and Johnson, H.M.: **Superantigen enhancement of specific immunity: antibody production and signaling pathways.** *J. Immunol.* 2002, **169**:2907–2914.
- White, J., Herman, A., Pullen, A.M., Kubo, R., Kappler, J.W., and Marrack, P.: **The Vb-specific super antigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice.** *Cell* 1989, **56**:27–35.
- 5-16 O polimorfismo do MHC aumenta a gama de antígenos contra os quais o sistema imune pode responder**
- Hill, A.V., Elvin, J., Willis, A.C., Aidoo, M., Allsopp, C.E.M., Gotch, F.M., Gao, X.M., Takiguchi, M., Greenwood, B.M., Townsend, A.R.M., et al.: **Molecular analysis of the association of B53 and resistance to severe malaria.** *Nature* 1992, **360**:435–440.
- Martin, M.P., and Carrington, M.: **Immunogenetics of viral infections.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:510–516.
- Messaoudi, I., Guevara Patino, J.A., Dyall, R., LeMaout, J., and Nikolich-Zugich, J.: **Direct link between mhc polymorphism, T cell avidity, and diversity in immune defense.** *Science* 2002, **298**:1797–1800.
- Potts, W.K., and Slev, P.R.: **Pathogen-based models favouring MHC genetic diversity.** *Immunol. Rev.* 1995, **143**:181–197.
- 5-17 Diversos genes com funções especializadas na imunidade também são codificados no MHC**
- Alfonso, C., and Karlsson, L.: **Nonclassical MHC class II molecules.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:113–142.
- Allan, D.S., Lepin, E.J., Braud, V.M., O'Callaghan, C.A., and McMichael, A.J.: **Tetrameric complexes of HLA-E, HLA-F, and HLA-G.** *J. Immunol. Methods* 2002, **268**:43–50.
- Gao, G.F., Willcox, B.E., Wyer, J.R., Boulter, J.M., O'Callaghan, C.A., Maenaka, K., Stuart, D.I., Jones, E.Y., Van Der Merwe, P.A., Bell, J.I., and Jakobsen, B.K.: **Classical and nonclassical class I major histocompatibility complex molecules exhibit subtle conformational differences that affect binding to CD8αα.** *J. Biol. Chem.* 2000, **275**:15232–15238.
- Powell, L.W., Subramaniam, V.N., and Yapp, T.R.: **Haemochromatosis in the new millennium.** *J. Hepatol.* 2000, **32**:48–62.
- 5-18 Moléculas do MHC de classe I especializadas atuam como ligantes para ativação e inibição das células NK**
- Borrego, F., Kabat, J., Kim, D.K., Lieto, L., Maasho, K., Pena, J., Solana, R., and Coligan, J.E.: **Structure and function of major histocompatibility complex (MHC) class I specific receptors expressed on human natural killer (NK) cells.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:637–660.
- Boyington, J.C., Riaz, A.N., Patamawenu, A., Coligan, J.E., Brooks, A.G., and Sun, P.D.: **Structure of CD94 reveals a novel C-type lectin fold: implications for the NK cell-associated CD94/NKG2 receptors.** *Immunity* 1999, **10**:75–82.
- Braud, V.M., and McMichael, A.J.: **Regulation of NK cell functions through interaction of the CD94/NKG2 receptors with the nonclassical class I molecule HLA-E.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1999, **244**:85–95.
- Lanier, L.L.: **NK cell recognition.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:225–274.
- Lopez-Botet, M., and Bellon, T.: **Natural killer cell activation and inhibition by receptors for MHC class I.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:301–307.
- Lopez-Botet, M., Bellon, T., Llano, M., Navarro, F., Garcia, P., and de Miguel, M.: **Paired inhibitory and triggering NK cell receptors for HLA class I molecules.** *Hum. Immunol.* 2000, **61**:7–17.
- Lopez-Botet, M., Llano, M., Navarro, F., and Bellon, T.: **NK cell recognition of non-classical HLA class I molecules.** *Semin. Immunol.* 2000, **12**:109–119.
- Rodgers, J.R., and Cook, R.G.: **MHC class Ib molecules bridge innate and acquired immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:459–471.
- Vales-Gomez, M., Reyburn, H., and Strominger, J.: **Molecular analyses of the interactions between human NK receptors and their HLA ligands.** *Hum. Immunol.* 2000, **61**:28–38.
- 5-19 A família CD1 das moléculas tipo MHC de classe I é codificada fora do MHC e apresenta lipídeos microbianos para células T restritas a CD1**
- Gadola, S.D., Zaccari, N.R., Harlos, K., Shepherd, D., Castro-Palmino, J.C., Ritter, G., Schmidt, R.R., Jones, E.Y., and Cerundolo, V.: **Structure of human CD1b with bound ligands at 2.3 Å, a maze for alkyl chains.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:721–726.
- Hava, D.L., Brigl, M., van den Elzen, P., Zajonc, D.M., Wilson, I.A., Brenner, M.B.: **CD1 assembly and the formation of CD1-antigen complexes.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:88–94.
- Jayawardena-Wolf, J., and Bendelac, A.: **CD1 and lipid antigens: intracellular pathways for antigen presentation.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:109–113.
- Moody, D.B., and Besra, G.S.: **Glycolipid targets of CD1-mediated T-cell responses.** *Immunology* 2001, **104**:243–251.
- Moody, D.B., and Porcelli, S.A.: **CD1 trafficking: invariant chain gives a new twist to the tale.** *Immunity* 2001, **15**:861–865.
- Moody, D.B., and Porcelli, S.A.: **Intracellular pathways of CD1 antigen presentation.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:11–22.

Parte III

Desenvolvimento de Repertórios dos Receptores dos Linfócitos Maduros

Sinalização por meio de Receptores do Sistema Imune

6

Mudanças específicas no meio extracelular são percebidas pelo sistema imune, resultando na ativação das células do sistema imune. As células se comunicam com seu ambiente por meio de uma variedade de receptores de superfície celular que reconhecem e ligam moléculas presentes no ambiente extracelular. Embora os receptores de antígenos de linfócitos sejam historicamente os mais estudados, o funcionamento de uma variada rede de outros receptores dos linfócitos e de outras células do sistema imune são agora mais bem compreendidos. Os sinais intracelulares gerados por esses receptores e como eles alteraram o comportamento das células é o principal tópico deste capítulo.

As células que respondem a um estímulo externo têm como desafio a forma de reconhecimento do estímulo e como ela será capaz de realizar mudanças dentro da própria célula. Consideraremos, neste capítulo, todos os sinais extracelulares recebidos da superfície externa da célula e sua transmissão através da membrana plasmática por proteínas receptoras transmembrana, que são instrumentos na conversão da informação de fora da célula em eventos bioquímicos intracelulares. Uma vez dentro da célula, o sinal é transmitido ao longo da **via de sinalização intracelular** composta por proteínas que interagem entre si em uma variedade de vias. O sinal é convertido nas diferentes formas bioquímicas – processo esse conhecido como **transdução de sinais** – distribuída para diferentes locais da célula e mantida e amplificada na medida em que se aproxima de sua destinação. Neste capítulo, em relação às vias de sinalização, o destino final da maioria dos sinais é o núcleo, e a resposta celular primária é a alteração da expressão gênica que, por sua vez, leva à síntese de novas proteínas como citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão celular e outras proteínas de superfície celular, e a eventos celulares, como divisão, diferenciação, e, em alguns casos, morte celular.

Iniciaremos este capítulo questionando alguns princípios gerais da sinalização intracelular. Em seguida, resumiremos as vias que estão envolvidas na ativação de linfócitos virgens quando estes encontram um antígeno específico. Do mesmo modo como os sinais que os linfócitos recebem através de seus receptores de antígenos e correceptores, discutiremos brevemente os sinais coestimuladores necessários para ativar as células T virgens e, em muitos casos, as células B virgens. Na parte final deste capítulo, discutiremos outras vias de sinalização usadas pelas células do sistema imune, incluindo aquelas provenientes dos receptores de citocinas, receptores semelhantes ao Toll e receptores de morte que estimulam a apoptose.

Princípios gerais da transdução de sinais

Nesta parte do capítulo, revisaremos brevemente alguns princípios gerais da ação de receptores e transdução de sinal que são comuns em muitas vias discutidas aqui. Começaremos com o receptor de superfície celular, por meio do qual as células recebem os sinais extracelulares.

6-1 Receptores transmembrana convertem sinais extracelulares em eventos bioquímicos intracelulares

Todos os receptores de superfície celular que possuem uma função sinalizadora são proteínas transmembranas ou formam parte de um complexo de proteínas que conectam o exterior com o interior das células. Diferentes classes de receptores transduzem os sinais extracelulares de várias maneiras: um assunto comum sobre os receptores, incluído neste capítulo, é que a ligação do ligante resulta na ativação de uma atividade enzimática. As enzimas mais comumente associadas à ativação do receptor são as **proteínas quinases**. Este grande grupo de enzimas catalisa a ligação covalente de um grupo fosfato a uma proteína, em um processo reversível conhecido como **fosforilação de proteínas**. O receptor associado a uma proteína quinase é normalmente inativo, porém quando o ligante se liga na porção extracelular do receptor, ela torna-se ativo e transmite o sinal adiante fosforilando e ativando outras moléculas sinalizadoras dentro da célula.

Em animais, as proteínas quinases fosforilam proteínas em três aminoácidos – tirosina, serina ou treonina. A maioria dos receptores ligados à enzima que discutiremos em detalhes neste capítulo são **proteínas tirosina quinases**. As tirosinas quinases são específicas para resíduos de tirosina, e as serina/treonina quinases fosforilam resíduos de serina e treonina. Em geral, a fosforilação da proteína tirosina é uma modificação mais rara do que a fosforilação da serina/treonina e é encontrada em muitas vias de sinalização.

Em um grande grupo de receptores, a atividade quinase é uma parte intrínseca da porção citoplasmática do receptor (Figura 6.1, quadro superior). O receptor de tirosina quinase deste tipo inclui aquele para muitos fatores de crescimento; receptores de linfócitos deste tipo incluem Kit e FLT3, os quais são expressos durante o desenvolvimento dos linfócitos e serão discutidos no Capítulo 7. O receptor para o fator de crescimento e transformação β (TGF- β), uma citocina produzida pelas células TH2 ativadas, é um receptor serina/treonina quinase.

Ainda mais importante para a função de maturação dos linfócitos é a classe de receptores que não possuem atividade enzimática intrínseca própria, mas cuja cauda citoplasmática está associada não covalentemente com uma tirosina quinase citoplasmática. A ligação do ligante ao domínio extracelular desses receptores causa a ativação das enzimas associadas, a qual transmite para fora a função de transdução de sinal do receptor (Figura 6.1, quadro inferior). Os receptores de antígenos e muitos receptores de citocinas são deste tipo.

Essas duas classes de receptores são ativadas quando a ligação do ligante causa uma dimerização ou agregação das moléculas receptoras individuais, aproximando, deste modo, as quinases associadas. A agregação ativa as enzimas, as quais então fosforilam a cauda dos receptores ou outras proteínas associadas ao receptor. Esse evento de fosforilação é o sinal intracelular inicial gerado pela ligação do ligante.

O papel das proteínas quinases na sinalização celular não está limitado à ativação do receptor, mas está presente nos diferentes estágios da via de sinalização intracelular. Por exemplo, elas frequentemente atuam no último estágio da via para ativar a maquinaria de resposta celular. As proteínas quinases basicamente atuam

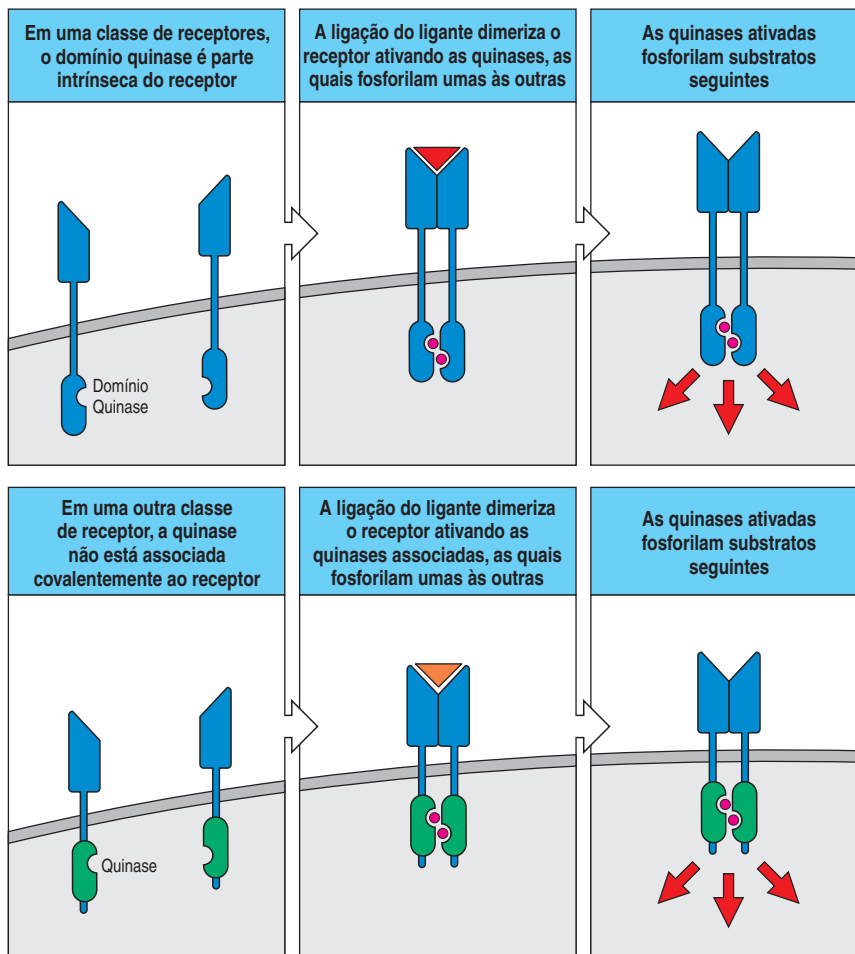


Figura 6.1 Dois tipos de receptores que sinalizam por meio de proteínas quinase são usados no sistema imune. Em ambos os receptores, a informação de que um ligante se ligou à porção extracelular é convertida na ativação da atividade de proteína quinase na porção citoplasmática da membrana. Em uma classe de receptor (quadro superior), a atividade da quinase é parte do próprio receptor. A ligação do ligante resulta na agregação do receptor, na ativação da atividade catalítica e, consequentemente, na fosforilação da cauda do receptor e de outros substratos, transmitindo o sinal adiante. Na segunda classe de receptores (quadro inferior), o próprio receptor não tem qualquer atividade enzimática. Ao invés disso, enzimas citoplasmáticas estão constitutivamente associadas à porção citoplasmática do receptor ou são induzidas a se associarem ao ligante após sua ligação à porção extracelular do receptor. A dimerização ou a agregação do receptor ativa as enzimas associadas. A enzima é a tirosina quinase, encontrada em todos os receptores desse tipo que veremos neste capítulo.

na sinalização celular fosforilando e desfosforilando, pela remoção de um grupo fosfato, sendo esta a maneira de regulação da atividade de muitas enzimas, fatores de transcrição e outras proteínas. Igualmente importante para a via de sinalização é que a fosforilação produz sítios nas proteínas para que outras proteínas sinalizadoras possam ligar-se.

Os grupos fosfatos são removidos das proteínas por uma grande classe de enzimas denominadas **proteínas fosfatases** (ver Figura 6.8). Diferentes classes de proteínas fosfatases removem o fosfato da fosfotirosina ou da fosfoserina/fosfotreonina. A desfosforilação específica pela fosfatases é um importante meio de regular a via de sinalização pela recomposição da proteína ao seu estado original, consequentemente desativando a sinalização.

6-2 A transdução do sinal intracelular frequentemente ocorre em um grande complexo sinalizador multiproteico

A transdução de sinal pelos receptores transmembrana informa o interior da célula que o receptor encontrou o seu ligante. Este é somente o primeiro passo de um processo de muitas etapas. A cascata da sinalização intracelular é iniciada determinando as diferentes respostas bioquímicas que caracterizam uma resposta celular específica. A via de sinalização intracelular ativada pelo receptor é composta por uma série de proteínas que interagem umas com as outras transmitindo o sinal. O acúmulo de atividades enzimáticas específicas reunidas em um complexo multiproteico determina o caráter específico da resposta. Certas

Figura 6.2 As proteínas sinalizadoras interagem umas com as outras e com moléculas de sinalização de lipídeo por meio do domínio da proteína modular. Um dos domínios mais comuns das proteínas usadas pelas proteínas de sinalização do sistema imune são descritas juntamente com algumas proteínas contendo os domínios que são mencionados neste capítulo ou em outra parte deste livro e a classe geral de ligante aos quais eles se ligam. A coluna da direita descreve os exemplos de um motivo de ligação de proteína (com o código de aminoácido de única letra), ou, para o domínio de ligação do fosfoinositídeo o fosfoinositídeo específico aos quais eles se ligam. PI3K, PI 3-quinase. Todos esses domínios são usados em muitas vias de sinalização que não apenas as do sistema imune.

Domínio proteico	Encontrados em	Classe de ligante	Exemplo de ligante
SH2	Lck, ZAP-70, Fyn, Src, Grb2, PLC- γ , STAT, Cbl, Btk, Itk, SHIP, Vav, SAP, PI3K	Fosfotirosina	pYXXZ
SH3	Lck, Fyn, Src, Grb2, Btk, Itk, Tec, Fyb, Nck, GADS	Prolina	PXXP
PH	Tec, PLC- γ , Akt, Btk, Itk, SOS	Fosfoinositídeos	PIP ₃
PX	P40 ^{phox} , P47 ^{pho} , PLD	Fosfoinositídeos	PIP ₂
PDZ	CARMA1	Proteínas C terminais	IESDV, VETDV

vias incluem algumas, porém não todas, enzimas, as quais permitem que diferentes sistemas de transdução de sinal atuem a partir de um número relativamente limitado de módulos comuns.

A reunião do complexo sinalizador envolve interações específicas de uma variedade de **domínios de interação de proteína** (Figura 6.2). Entre todas as vias, consideraremos, neste capítulo, o mecanismo básico de maior importância na formação do complexo sinalizador que é a fosforilação específica dos resíduos da proteína tirosina. As fosfotirosinas são sítios de ligações para diversos domínios de proteínas, o mais importante desta via é o **domínio SH2** (domínio 2 de homologia ao Src). Os domínios SH2 são encontrados em diversas proteínas sinalizadoras intracelulares, onde estão associadas a diferentes tipos de domínios enzimáticos ou outros domínios funcionais. Os domínios SH2 ligam-se na fosfotirosina em uma sequência específica, reconhecendo a tirosina fosforilada (pY) e, tipicamente, o aminoácido três posições adiante (pYXXZ, onde X é qualquer aminoácido, e Z é um aminoácido específico).

Nas vias conduzidas a partir dos receptores associados à tirosina quinase, **proteínas de arcabouço e proteínas adaptadoras** são usadas na reunião do complexo de sinalização multiproteico. Arcabouços e adaptadoras não têm atividade enzimática; sua função é recrutar outras proteínas para o complexo sinalizador de forma tal que podem interagir uns com os outros. Arcabouços são proteínas grandes que podem, por exemplo, também fosforilar a tirosina em muitos sítios, podendo, dessa maneira, recrutar diversas proteínas (Figura 6.3, quadro superior). Pela determinação de quais proteínas serão recrutadas para uma via, os arcabouços podem definir o caráter de uma determinada resposta sinalizadora. Esta função de fosforilação da tirosina na geração de sítios de ligações pode explicar por que ela é tão comumente utilizada nas vias de sinalização.

Os adaptadores são proteínas pequenas que em geral não têm mais do que dois ou três domínios cuja função seja ligar duas proteínas. A proteína adaptadora Grb2, por exemplo, liga-se ao resíduo da fosfotirosina de um receptor ou arcabouço via um domínio SH2, e a outra proteína sinalizadora, SOS, que contém um motivo rico em prolina, por meio do seu domínio de ligação SH3 (Figura 6.3, quadro inferior). Assim, a Grb2 atua como uma adaptadora para ligar a fosforilação da tirosina de um receptor à próxima etapa da sinalização.

6-3 A ativação de alguns receptores gera segundos mensageiros de moléculas pequenas

Depois que um sinal intracelular inicial foi gerado, a informação é então transmitida a alvos intracelulares, que executarão a resposta celular apropriada. Em

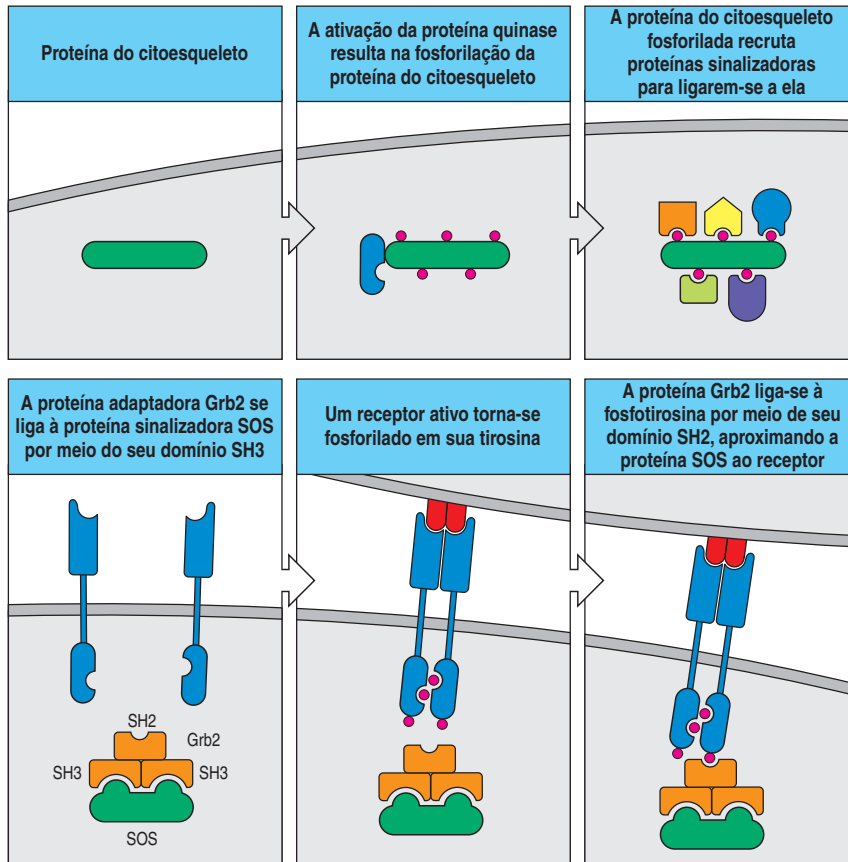


Figura 6.3 A reunião dos complexos de sinalização é mediada por proteínas adaptadoras e do citoesqueleto. A reunião dos complexos de sinalização é um aspecto importante na transdução de sinais e ocorre por meio de proteínas adaptadoras e do citoesqueleto. As proteínas do citoesqueleto atuam para reunir diferentes proteínas de sinalização (quadro superior). Elas geralmente possuem vários sítios potenciais de fosforilação de tirosina, os quais, após a fosforilação, podem recrutar diversas proteínas com domínios SH2. O grupo de proteínas que é recrutado é que determina o caráter da reposta sinalizadora. Uma proteína adaptadora atua para reunir duas proteínas diferentes (quadro inferior). A Grb2, a proteína adaptadora aqui representada, contém dois domínios SH3 e um domínio SH2. Por exemplo, com o domínios SH3 ela pode ligar sítios ricos em prolina da molécula sinalizadora SOS (a qual veremos novamente mais adiante neste capítulo). A ativação e a fosforilação de uma tirosina de um receptor gera sítios de ligação para o domínio SH2 da Grb2, resultando no recrutamento da SOS para o receptor ativado.

muitos casos, a via de sinalização envolve a ativação de enzimas que produzem mediadores bioquímicos de moléculas pequenas denominadas **segundos mensageiros** (Figura 6.4). Esses mediadores podem difundir-se em toda célula, permitindo que o sinal ative uma variedade de proteínas alvo. Ele também é um meio de amplificar o sinal inicial ao passo que uma molécula de enzima ativada pode produzir centenas de moléculas de segundo mensageiro. Os segundos mensageiros gerados pelos receptores que sinalizam a via tirosina quinase incluem íons de cálcio (Ca^{2+}) e uma variedade de lipídios de membrana. Embora os últimos estejam confinados às membranas, eles podem se mover dentro dela. Um segundo mensageiro ligado a sua proteína alvo induz uma mudança conformacional permitindo que a proteína seja ativada.

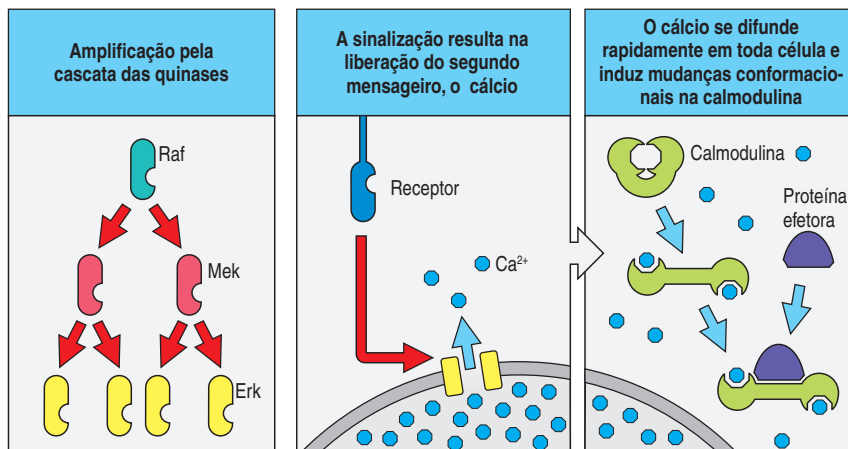
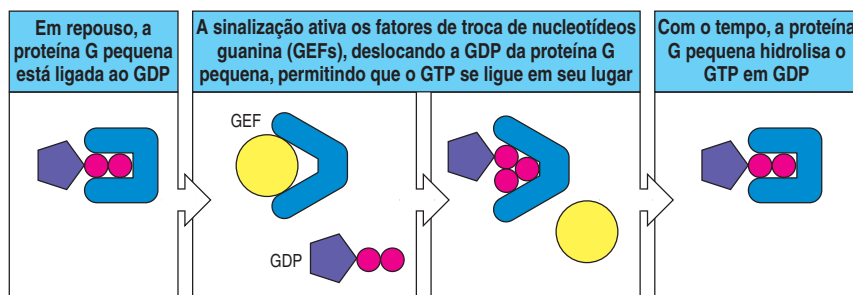


Figura 6.4 As vias de sinalização amplificam o sinal inicial. Amplificação do sinal inicial é um elemento importante na maioria das vias de transdução de sinais. Uma forma de amplificação é a cascata da quinase (quadro à esquerda), na qual as proteínas quinases fosforilam e se ativam sucessivamente. Neste exemplo, assumindo uma cascata de quinase comumente usada, a ativação da quinase Raf resulta na fosforilação e na ativação de uma segunda quinase, a Mek, que fosforila uma outra quinase, a Erk. Como cada quinase pode fosforilar muitas moléculas diferentes, o sinal é amplificado a cada etapa, resultando em uma enorme amplificação do sinal inicial. Outra maneira de amplificação do sinal é a produção de segundos mensageiros (quadro à direita). No exemplo aqui ilustrado, a sinalização resulta na liberação do segundo mensageiro cálcio (Ca^{2+}) do armazenamento intracelular ou do seu influxo do meio extracelular. O grande número de íons Ca^{2+} podem potencialmente ativar muitas moléculas sinalizadoras que se seguem, tal como a proteína ligadora de cálcio, calmodulina. A ligação do cálcio induz uma mudança conformacional na calmodulina, permitindo que ela se ligue e regule várias proteínas efetoras.

Figura 6.5. As proteínas G pequenas passam do estado inativo para o ativo por meio de fatores de troca de nucleotídeos guanina e por meio da ligação do GTP. A Ras é uma proteína pequena ligadora de GTP, com atividade GTPase intrínseca. Em seu estado de repouso, a Ras está ligada ao GDP. A sinalização do receptor ativa fatores de troca de nucleotídeos guanina (GEFs), os quais podem ligar-se às proteínas G pequenas, como a Ras, e deslocar GDP, permitindo que o GTP ligue-se em seu lugar (quadro central). A forma da Ras ligada ao GTP pode então ligar-se a um grande número de efetores, recrutando-os para a membrana. Com o tempo, a atividade GTPase intrínseca da Ras resultará na hidrólise do GTP em GDP. As proteínas ativadoras de GTPase (GAPs) podem acelerar a hidrólise do GTP em GDP, concluindo a sinalização mais rapidamente.



6-4 As proteínas G pequenas atuam como interruptores moleculares em diversas vias de sinalização

A família das proteínas ligadoras de GTP monoméricas conhecidas como **proteínas G pequenas** ou **GTPases pequenas** são componentes-chave de diversas vias de sinalização comandadas pelos receptores associados à tirosina quinase. A proteína G pequena mais importante na sinalização dos linfócitos são as da **família Ras**, a qual inclui as Ras, Rac, Rho e Cdc42. A Ras está envolvida em diversas vias de sinalização, levando à proliferação celular, e mutações que bloqueiam a Ras, em seu estado ativo, estão entre as mutações mais comuns encontradas em cânceres. Rac, Rho e Cdc42 controlam as mudanças na actina do citoesqueleto das células, e este aspecto da via de sinalização do receptor de célula T será considerado no Capítulo 8, sendo crucial para a função das células T efectoras.

As proteínas G pequenas existem em duas formas, dependendo se estão ligadas ao GTP ou ao GDP. A forma ligada do GDP é inativa, mas é convertida na forma ativa pela troca do GDP por GTP – uma reação mediada pela proteína conhecida como **fatores de troca de nucleotídeos guanina (GEFs; Figura 6.5)**. A ligação ao GTP resulta na mudança conformacional na proteína G que permite que ela se ligue a uma variada rede de diferentes alvos. Assim, o GTP ligado funciona como um interruptor desligado/ligado.

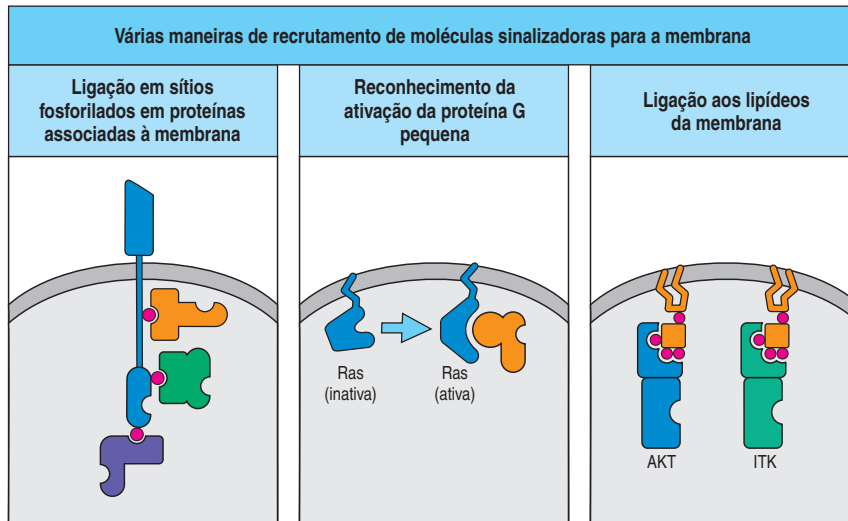
A forma ligada do GDP não permanece sempre ativa, mas é rapidamente convertida para a forma inativa ligada ao GDP pela atividade intrínseca de GTPase da proteína G, que remove o grupo fosfato do GTP ligado. Esta reação é acelerada pelos cofatores reguladores conhecidos como **proteínas ativadoras de GTPase (GAPs)**. Assim, as proteínas G estão, com frequência, presentes na forma inativa ligada ao GDP e são ativadas transitoriamente apenas em resposta a um sinal de um receptor ativado.

Os GEFs são a chave na ativação da proteína G e são recrutados para o sítio de ativação do receptor junto à membrana celular pela ligação de proteínas adaptadoras. Uma vez recrutado, eles podem ativar a Ras ou outras proteínas G pequenas que também estão localizadas no interior da superfície das membranas plasmáticas, via ácidos graxos ligados às proteínas G pós-tradução. Assim, as proteínas G atuam como interruptores moleculares, tornando-se ligados quando um receptor de superfície celular é ativado e, em seguida, automaticamente desligado. Cada proteína G tem seus próprios GEFs e GAPs específicos, que auxiliam na especificidade da via.

Outro tipo de proteína G é o grande grupo de proteínas G grandes heterodiméricas que estão associadas a uma classe de receptores denominados receptores ligados à proteína G, os quais serão discutidos mais adiante neste capítulo.

6-5 Proteínas sinalizadoras são recrutadas para a membrana por vários mecanismos

Um passo importante para a sinalização pelo receptor transmembrana é o recrutamento de proteínas sinalizadoras intracelulares para a membrana plasmática.



Como vimos, um mecanismo de recrutamento pode ser a fosforilação da tirosina do próprio receptor (ou de um arcabouço associado) e o recrutamento subsequente de uma proteína sinalizadora contendo um domínio SH2 ao receptor (Figura 6.6). Outro mecanismo é a ativação de proteínas G pequenas associadas à membrana, a qual pode então recrutar moléculas sinalizadoras para a membrana.

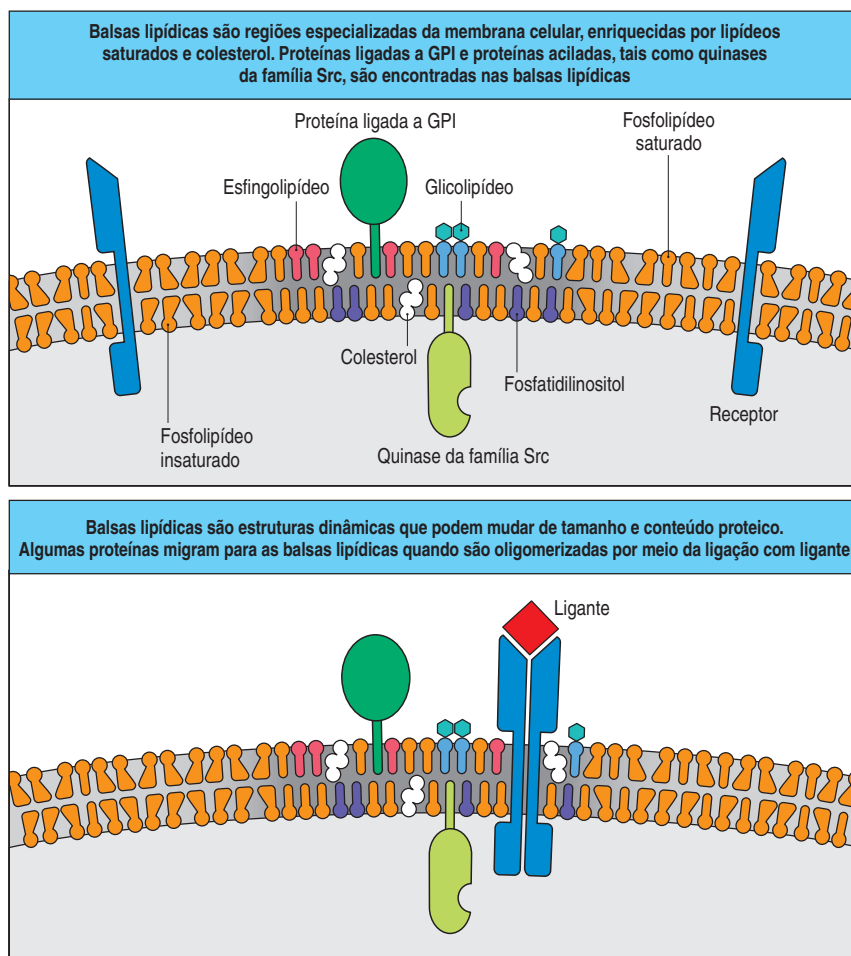
Um terceiro meio de recrutamento é a produção local de lipídeo de membrana modificado como resultado da ativação do receptor. Esses lipídeos são produzidos pela fosforilação de um fosfatidilinositol fosfolipídeo de membrana pelas enzimas conhecidas como **fosfatidilinositol quinases**, as quais são ativadas como resultado da sinalização do receptor. O grupo inositol da cabeça do fosfatidilinositol é um açúcar cíclico que pode ser fosforilado em uma ou várias posições distintas, produzindo um grande número de derivados. Os que trataremos aqui serão os fosfatidilinositol 3,4-bisfosfato (PIP_2) e o fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP_3), os quais são produzidos a partir do PIP_2 pela enzima **fosfatidilinositol-3 quinase (PI 3-quinase)** (ver Figura 6.6). A PI 3-quinase é recrutada para a membrana pela interação de seu domínio SH2 com a cauda do receptor de tirosina fosforilado. Os fosfoinosítídeos são rapidamente produzidos após a ativação do receptor e possuem meia-vida curta, tornando-os moléculas sinalizadoras ideais. As PIP_3 são especificamente reconhecidas por proteínas contendo um domínio de homologia, a plectrina (domínio PH), ou um domínio PX (ver Figura 6.2), e uma de suas funções é recrutar essas proteínas para a membrana.

6-6 As proteínas de transdução de sinal estão organizadas na membrana plasmática dentro de uma estrutura chamada de balsa lipídica

Evidências recentes sugerem que o recrutamento das proteínas sinalizadoras da membrana plasmática possa ser também regulado por sua composição lipídica. Em células eucarióticas, diferentes tipos de lipídeos segregam na membrana formando estruturas conhecidas como microdomínios enriquecidos de glicolipídeos (GEMs), domínio rico em glicolipídeo insolúvel em detergente (DIG) ou, simplesmente, **balsas lipídicas** (Figura 6.7). As balsas lipídicas são pequenas áreas ricas em colesterol na membrana plasmática, originalmente descobertas devido a sua resistência à solubilização por detergentes suaves. Elas são enriquecidas com lipídeos específicos, particularmente esfingolipídeos e colesterol, sugerindo que sua segregação se baseia nas diferenças das propriedades biofísicas dos lipídeos, análogo a uma separação de fase. Em muitas células, as balsas lipídicas podem constituir cerca de 25 a 50% do total da membrana plasmática. São consideradas como sendo estruturas dinâmicas que podem mudar de tamanho e cuja composição proteica é constantemente alterada.

Figura 6.6 Proteínas sinalizadoras podem ser recrutadas para a membrana de várias maneiras. Como o receptor ativado normalmente está localizado na membrana plasmática, um aspecto importante da sinalização intracelular é o recrutamento de proteínas sinalizadoras para a membrana. A fosforilação da tirosina das proteínas associadas à membrana, tal como do próprio receptor, recrutará proteínas ligadoras de fosfotirosina (quadro à esquerda). As proteínas G pequenas, tal como a Ras, podem estar associadas às membranas por meio de ligações lipídicas e, quando ativadas, podem ligar uma grande variedade de proteínas sinalizadoras (quadro central). As proteínas de sinalização também são recrutadas para a membrana por meio da ligação de moléculas lipídicas sinalizadoras que são produzidas na membrana como resultado da ativação do receptor. Neste exemplo, a ativação da enzima modificadora de lipídeo, a PI 3-quinase (PI3K) na membrana resulta na produção localizada de lipídeos de membrana PIP_3 por meio da fosforilação do PIP_2 . As proteínas sinalizadoras, como a Akt quinase ou a ITK quinase, possuem um domínio PH ou PX (ver Figura 6.2) que se liga ao PIP_3 . Assim, a produção de lipídeos, como o PIP_3 , recruta moléculas sinalizadoras para a membrana.

Figura 6.7 As moléculas de sinalização estão associadas a regiões especializadas da membrana denominadas balsas lipídicas. As membranas celulares contêm uma mistura de fosfolípidos que possuem cadeias de ácidos graxos saturados e insaturados (quadro superior). As diferenças físicas intrínsecas entre os lipídeos e as proteínas que se associam preferencialmente a diferentes lipídeos causam a produção de domínios de membrana especializados. As regiões da membrana enriquecidas de fosfolípidos saturados são mais rígidas do que aquelas que possuem mais fosfolípidos insaturados, pois os fosfolípidos saturados podem agregar-se mais intensamente. Tais regiões também contêm uma elevada proporção de colesterol com relação ao restante da membrana, o que também aumenta sua rigidez. Esses microdomínios especializados da membrana são também conhecidos como “balsas lipídicas”, devido a sua composição especializada. As balsas lipídicas são enriquecidas por outros lipídeos saturados, tais como os esfingolipídeos e os glicolipídeos, os quais estão restritos à face externa da membrana. O fosfolípido fosfatidilinositol é enriquecido na face interna da bicamada dessas balsas lipídicas. Várias proteínas estão associadas às balsas lipídicas, como as proteínas ligadas por GPI e as proteínas intracelulares que possuem modificações acil, como a quinase da família Src ligada ao palmitol. Outras proteínas podem migrar para as balsas. Receptores que se encontram do lado externo das balsas lipídicas podem migrar para as balsas desde que o receptor tenha se oligomerizado por meio da ligação com o ligante (quadro inferior).



O interesse nas balsas lipídicas foi estimulado inicialmente pela descoberta de que elas são enriquecidas por certas proteínas sinalizadoras, sugerindo que possam ser os sítios da membrana onde ocorre um grande número de sinalizações. Uma possibilidade é que os receptores se movam para dentro das balsas lipídicas para facilitar suas interações com importantes proteínas sinalizadoras. Muitas proteínas das balsas lipídicas possuem ligações para lipídeos, sugerindo que seu enriquecimento na balsa lipídica seja devido à associação desses lipídeos com determinados lipídeos da membrana. Proteínas como Thy-1, que estão ligadas à membrana plasmática via glicosilfosfatidilinositol (GPI), são preferencialmente encontradas nas balsas lipídicas, como, por exemplo, as proteínas modificadas por ácidos graxos, como o palmitato. Entretanto, essas proteínas não estão exclusivamente associadas às balsas, visto que elas também são encontradas em outras regiões da membrana.

6-7 A degradação de proteínas tem um papel importante na finalização das respostas de sinalização

Tão importante quanto os mecanismos que iniciaram a sinalização são aqueles que a finalizam. A sinalização é geralmente terminada pela degradação da proteína-alvo ou pela desfosforilação de proteínas sinalizadoras pelas proteínas fosfatases (Figura 6.8). As proteínas são, em geral, alvos de degradação da ligação covalente de uma ou mais moléculas de uma pequena proteína **ubiquitina**. A ubiquitina se liga a resíduos de lisina nas proteínas-alvo pelas enzimas conhecidas como ubiquitina ligases, as quais também determinam a especificidade do substrato da reação. Uma ubiquitina ligase importante na imunologia é a **Cbl**, a

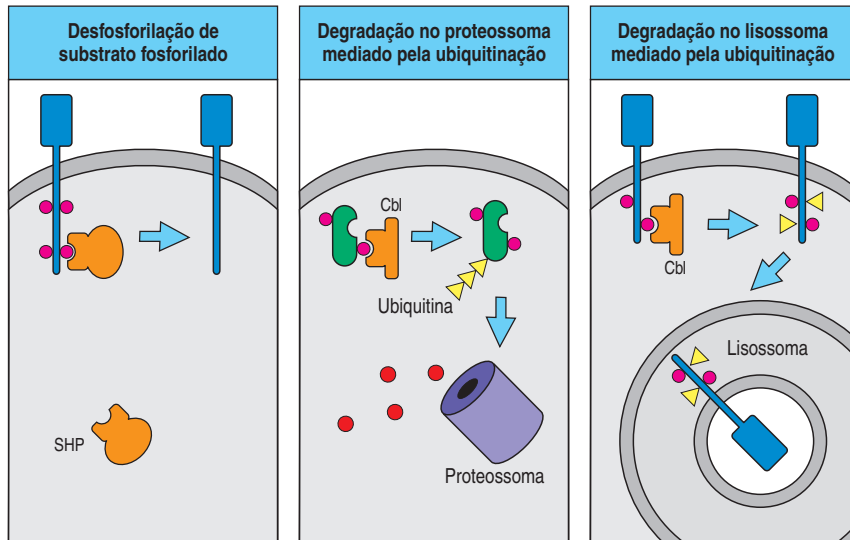


Figura 6.8 A sinalização deve ser ativada e desativada. A incapacidade de desativar uma via de sinalização pode resultar em doenças sérias, tal como autoimunidade ou câncer. Assim, uma proporção significativa de eventos de sinalização depende da fosforilação de proteínas, de proteínas fosfatases, como a SHP, desempenhando um importante papel na desativação da via de sinalização (quadro à esquerda). Um outro mecanismo comum para a desativação da sinalização é a regulação da degradação de proteínas (quadro central e à direita). As proteínas fosforiladas recrutam a ubiquitina ligase, tal como a Cbl, que adiciona uma pequena proteína ubiquitina às proteínas, deste modo sinalizando-as para degradação. As proteínas citoplasmáticas são sinalizadas pela ubiquitinação para serem destruídas nos proteossomas (quadro central). Os receptores de membrana que se tornam ubiquitinados são internalizados e transportados para os lisossomas para serem destruídos (quadro à direita).

qual seleciona seu alvo via domínio SH2. A Cbl pode, dessa maneira, ligar-se ao alvo específico de tirosina fosforilada, causando a ubiquitinação. As proteínas que reconhecem a ubiquitina têm, então, como alvo as proteínas ubiquitinadas para a via de degradação. As proteínas de membranas marcadas pela ubiquitina, como os receptores, são degradadas nos lisossomas. A ubiquitina marca as proteínas citosólicas alvo sinalizando-as para o proteossoma (ver Figura 6.8).

Resumo

Os receptores de superfície celular atuam como uma interface para interações das células com o seu ambiente, percebendo eventos extracelulares e convertendo-os em sinais bioquímicos no interior das células. Como a maioria dos receptores estão localizados sobre a membrana plasmática, um passo crítico na transdução de sinais extracelulares para o interior das células é o recrutamento de proteínas intracelulares para a membrana e a mudança na composição da membrana que circunda o receptor. Uma vez dentro da célula, o sinal é transmitido adiante pelas proteínas intracelulares, as quais frequentemente formam um grande complexo multiproteico, e a composição específica do complexo determina o caráter da resposta de sinalização. A formação do complexo de sinalização é mediada por uma ampla variedade de domínios de interações encontrados nas proteínas. Em muitos casos, o sinal é amplificado no interior da célula pela produção enzimática de pequenas moléculas de sinalização intermediária denominadas segundo mensageiros. A terminação da sinalização envolve a desfosforilação de proteínas e a regulação da degradação de proteínas.

Sinalização do receptor de antígeno e ativação do linfócito

A habilidade das células B e células T de reconhecerem e responderem ao seu antígeno específico é fundamental para a resposta imune adaptativa. Como descrito nos Capítulos 3 e 4, o receptor de antígeno da célula B e o receptor de antígeno da célula T são constituídos por cadeias ligadoras de antígeno – as cadeias pesadas e leves de imunoglobulinas dos receptores de células B, e as cadeias TCR α e TCR β dos receptores de linfócitos T. Essas cadeias variáveis ligadoras de antígenos têm uma especificidade extraordinária para o antígeno, porém não têm uma capacidade intrínseca de sinalização. O complexo do receptor de antígeno completamente funcional está associado a proteínas acessórias invariáveis que iniciam a sinaliza-

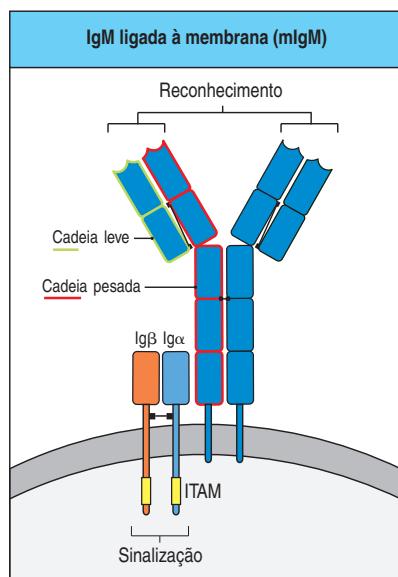


Figura 6.9 O complexo do receptor da célula B é composto por uma imunoglobulina de superfície celular com uma das cadeias de proteínas invariáveis $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. A imunoglobulina reconhece e se liga ao antígeno, mas não consegue produzir um sinal sozinha. Ela está associada a moléculas sinalizadoras inespecíficas ao antígeno – $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. Cada uma dessas moléculas possui um único motivo de ativação com base nos imunorreceptores de tirosina (ITAM) nas suas caudas citoplasmáticas, mostrado como um segmento amarelo, que permite que ela sinalize quando o receptor da célula B se liga ao antígeno. As moléculas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ formam um heterodímero ligado por pontes dissulfeto que estão associadas às cadeias pesadas. Não conhecemos qual a molécula que se liga à cadeia pesada.

ção quando o receptor se liga ao antígeno extracelular. A reunião com essas proteínas acessórias é também essencial ao transporte do receptor para a superfície da célula. Nesta parte do capítulo, descreveremos a estrutura do complexo do receptor de antígeno das células B e células T e as vias de sinalização que eles ativam.

A ligação de antígeno a um linfócito virgem não é suficiente para a sua ativação. Assim, deve-se considerar a sinalização a partir dos correceptores e dos receptores coestimuladores que auxiliam na ativação de linfócitos virgens.

6-8 As cadeias variáveis dos receptores de antígenos são associadas às cadeias acessórias invariáveis que efetuam a função de sinalização do receptor

Somente a porção ligadora de antígeno do receptor da célula B não tem uma função de sinalizadora por si só. Na superfície da célula, a imunoglobulina ligadora de antígeno está associada a cadeias de proteínas acessórias invariáveis, chamadas de $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, ambas são necessárias para o seu transporte à superfície e para a função sinalizadora do receptor de célula B. A funcionalidade máxima do complexo proteico é frequentemente conhecido como **complexo do receptor de célula B**. $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ associadas às imunoglobulinas de cadeias pesadas destinadas para a membrana da célula permitem seu transporte para a superfície da membrana, assegurando, dessa forma, que somente o complexo do receptor de célula B completo esteja presente na célula. $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ são proteínas de cadeia única compostas de um domínio semelhante à imunoglobulina aminoterminal conectado via um domínio transmembrana com uma cauda citoplasmática. Eles formam um heterodímero com ligação dissulfeto que não está covalentemente associado a cada molécula de imunoglobulina na superfície. O receptor da célula B completo é considerado como um complexo de seis cadeias – duas cadeias leves idênticas, duas cadeias pesadas idênticas, uma $Ig\alpha$ e uma $Ig\beta$ (Figura 6.9).

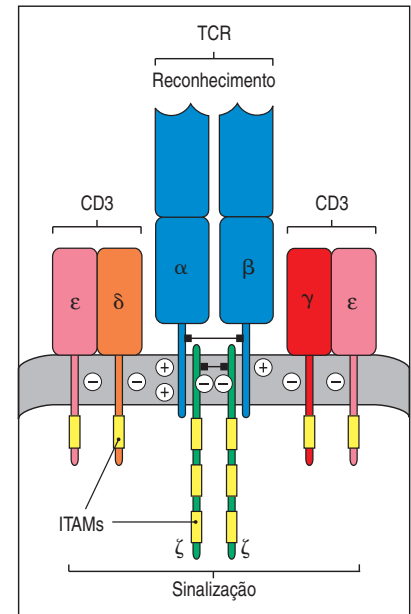
Uma cópia de um motivo de sequência conservada, chamado de **motivo ativador com base no imunorreceptor de tirosina (ITAM)**, está presente em cada cadeia $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ e é essencial para a capacidade de sinalização dos receptores. Esses motivos estão presentes também nas cadeias de sinalização dos receptores de célula T e nas cadeias de sinalização dos receptores de células NK descritos no Capítulo 2, assim como nos receptores para imunoglobulina (receptores Fc) presentes nos mastócitos, nos macrófagos, nos monócitos, nos neutrófilos e nas células NK. Os ITAMs contêm resíduos de tirosina que são fosforilados por quinases associadas quando os receptores se ligam aos seus ligantes, criando sítios para o recrutamento de proteínas sinalizadoras, como descrito no início do capítulo. Eles são compostos por dois motivos YXXL/I separados por cerca de seis a nove aminoácidos, onde Y é tirosina, L é leucina, I é isoleucina e X representa qualquer aminoácido. A sequência canônica ITAM é...YXX[L/I]X₆₋₉YXX[L/I]...

Nas células T, a alta variabilidade do heterodímero $TCR\alpha:\beta$ (ver Capítulo 4) também não é suficiente para criar um receptor de superfície celular completo. Quando as células são transfectadas com cDNAs codificantes de cadeias $TCR\alpha$ e $TCR\beta$, os heterodímeros formados são degradados e não aparecem na superfície da célula. Isso implica que outras moléculas são necessárias para que o receptor da célula T seja expresso na superfície celular. Estas são as proteínas de cadeias $CD3\gamma$, $CD3\delta$ e $CD3\epsilon$, que juntas formam o **complexo CD3**, e a cadeia ζ , que está presente como um homodímero com ligação dissulfeto. As proteínas CD3 possuem um domínio extracelular semelhante ao da imunoglobulina, entretanto a cadeia ζ é distinta, possuindo um pequeno domínio extracelular.

Entretanto, a estequiometria exata do **complexo do receptor de célula T** não está definitivamente estabelecida e acredita-se que o receptor de cadeia α interage com um dímero $CD3\delta:CD3\epsilon$ e o dímero ζ , ao passo que o receptor de cadeia β interage com um dímero $CD3\gamma:CD3\epsilon$ (Figura 6.10). Estas interações são mediadas

Figura 6.10 O complexo do receptor da célula T é composto por proteínas que reconhecem o antígeno e proteínas invariantes sinalizadoras. O receptor da célula T $\alpha:\beta$ é um heterodímero (TCR) que reconhece e se liga ao seu peptídeo:ligante de MHC, mas não pode sinalizar para a célula que um antígeno se ligou. No complexo receptor funcional, os heterodímeros $\alpha:\beta$ estão associados com um complexo de quatro outras cadeias sinalizadoras (duas ϵ , uma δ e uma γ), coletivamente chamadas de CD3, que são necessárias para a expressão das cadeias na superfície celular e para a sinalização. O complexo receptor da

superfície celular está também associado com um homodímero de cadeias ζ , as quais sinalizam para o interior da célula após a ligação com o antígeno. Cada cadeia do CD3 possui um ITAM (segmento em amarelo), ao passo que cada cadeia ζ possui três. As regiões transmembrana de cada cadeia possuem carga positiva ou negativa, como mostrado. Acredita-se que uma das cargas positivas da cadeia α interage com as duas cargas negativas do dímero CD3 $\delta:\epsilon$, ao passo que a outra carga positiva interage com o homodímero ζ . As cargas positivas da cadeia β interagem com as cargas negativas no dímero CD3 $\gamma:\epsilon$.



por duas cargas positivas na região transmembrana do TCR α , uma no domínio transmembrana do TCR β . As cargas negativas nos domínios transmembrana do CD3 e ζ interagem com as cargas positivas nas cadeias α e β . A reunião do CD3 com o heterodímero $\alpha:\beta$ estabiliza o dímero e permite que o complexo seja transportado para a membrana plasmática. Isso assegura que todos os receptores de célula T presentes na membrana plasmática estejam adequadamente reunidos. Recentes evidências sugerem que a composição do complexo do receptor de célula T é dinâmica e pode mudar após a estimulação do receptor pelo seu ligante.

A sinalização a partir do complexo do receptor de célula T é devido à presença de um CD3 ϵ , γ , δ e ζ de um motivo semelhante ao ITAM presente no Ig α e Ig β . Cada CD3 γ , δ e ϵ possui um único ITAM, ao passo que cada uma das duas cadeias ζ possuem três cópias. Isto dá ao complexo do receptor de célula T um total de 10 ITAMs.

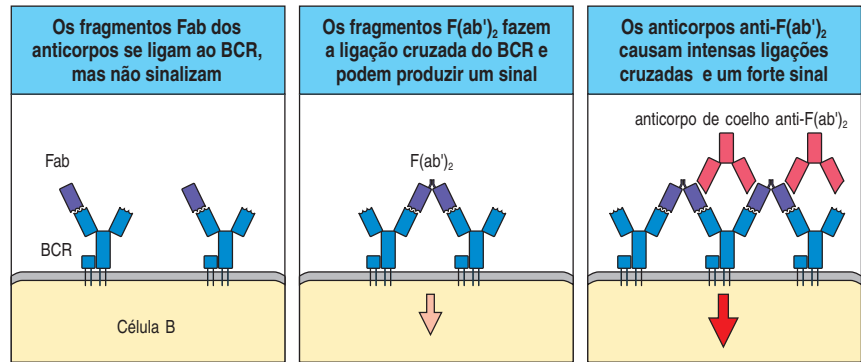
6-9 Os linfócitos são extremamente sensíveis ao seu antígeno específico

Para produzir uma resposta imune efetiva, as células T e células B devem ser capazes de responder ao seu antígeno específico mesmo quando este está presente em níveis extremamente baixos. Isso é muito importante para as células T. Como a célula apresentadora de antígeno irá apresentar muitos peptídeos diferentes, tanto os antígenos próprios quanto de proteínas estranhas em sua superfície; assim, o número de complexos MHC:peptídeo específicos para um determinado receptor de célula T é, possivelmente, muito baixo. Uma célula T CD4 virgem pode vir a ser ativada somente quando cerca de 10 a 50 complexos MHC:peptídeo antigênico sejam exibidos na superfície da célula apresentadora de antígeno. Uma célula T CD8 citotóxica efetora é ainda mais sensível: ela pode aparentemente ser estimulada a matar por 1 a 3 complexos peptídeo:MHC presentes na sua célula-alvo. As células B tornam-se ativadas quando cerca de 20 receptores de células B estão engajados.

Os receptores de antígenos de linfócitos são receptores associados à tirosina quinases e, como explicado na Seção 6-1, a maior parte dos receptores deste tipo tornam-se ativados quando duas ou mais proteínas receptoras se agregam, como o resultado da ligação do ligante. No caso do receptor da célula B, a ligação de um antígeno monovalente a um único complexo de receptor não produzirá um sinal. A sinalização é iniciada somente quando dois ou mais receptores são ligados juntos, ou com **ligação-cruzada**, por um antígeno multivalente. Isto foi demonstrado primeiramente com os experimentos utilizando anticorpos específicos e fragmentos de anticorpos como ligantes para o receptor (Figura 6.11). O agrupamento dos receptores de células B causado pela ligação-cruzada promove a ativação de suas tirosinas quinases associadas à geração de um sinal intracelular.

Ainda não está claro como a ligação do antígeno estimula a ativação da célula T e vários mecanismos têm sido propostos. No entanto, nenhum deles ainda foi descartado experimentalmente, e alguns aspectos comuns a todos podem estar envolvidos. Os anticorpos que ligam o receptor de célula T e fazem ligação-cruzada com ele, podem ativar células T *in vitro*, sugerindo que a agregação do receptor

Figura 6.11 A ativação das células B ocorre por meio da ligação cruzada do receptor de célula B. Como mostrado no quadro à esquerda, os fragmentos Fab de uma anti-imunoglobulina podem ligar-se aos receptores, mas não podem fazer a ligação cruzada. Eles também não são capazes de ativar as células B. Os fragmentos $F(ab')_2$ da mesma anti-imunoglobulina, que possui dois sítios de ligação, podem fazer uma ponte entre os dois receptores (quadro central), e, assim, sinalizar, embora fracamente, para a célula B. Uma ativação mais eficiente ocorre quando os receptores estão intensamente ligados de maneira cruzada, inicialmente pela adição do fragmento $F(ab')_2$ e então por moléculas de anticorpos de coelho que podem fazer a ligação cruzada dos fragmentos $F(ab')_2$ ligados (quadro à direita). Em uma situação natural, os antígenos multivalentes podem levar a uma intensa ligação cruzada dos receptores.



possa ser o mecanismo para a ativação das células T. Entretanto, desde que o peptídeo antigênico seja imensamente excedido em número por outros peptídeos exibidos na superfície da célula que ligará o antígeno, a ligação cruzada do receptor via dimerização do ligante é única. Uma sugestão é que a agregação do receptor pode não ser necessária; em seu lugar, a ligação do antígeno induz mudanças na conformação do receptor de célula T ou mudanças na composição do complexo de sinalização e é isto que gera o sinal (Figura 6.12).

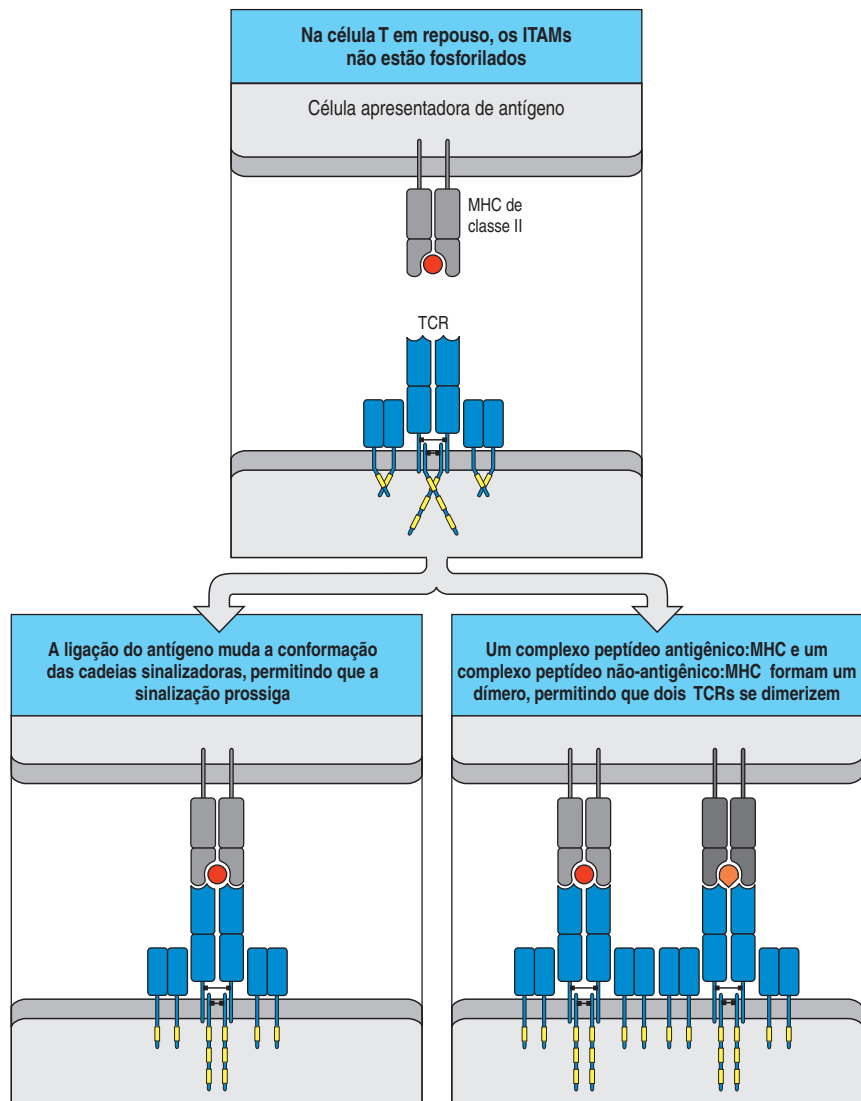


Figura 6.12 Mecanismos propostos para a ativação do receptor de célula T. Como a maioria dos complexos peptídeo:MHC apresentados por uma célula apresentadora de antígeno (APC) não são específicos para um determinado receptor de célula T (TCR), é improvável que essa ligação cruzada do receptor ocorra pela dimerização de dois complexos idênticos de MHC. Uma sugestão é que a ligação do complexo peptídeo:MHC ao seu receptor de célula T específico induz uma mudança conformacional ou mudança na composição do complexo do receptor de célula T e que isto iniciaria o programa de sinalização (quadro inferior esquerdo). Outra sugestão é que o complexo peptídeo antigênico:MHC (pMHC) associa-se a outro complexo peptídeo:MHC não-antigênico, presente na superfície da célula apresentadora de antígeno para formar um "pseudodímero" que pode fazer a ligação cruzada com os receptores de células T. Este modelo requer que um segundo peptídeo tenha alguma afinidade limiar para o receptor de célula T.

Outras propostas envolvem a agregação. Por exemplo, uma segunda hipótese é que a sinalização é iniciada pela dimerização do receptor de célula T por meio do reconhecimento de um complexo peptídeo:MHC “pseudodimérico” contendo um complexo MHC:peptídeo antigênico e um complexo MHC:autopeptídeo na superfície da célula apresentadora de antígeno (ver Figura 6.12).

A terceira sugestão é que a ativação do receptor é promovida pela formação da **sinapse imunológica**. Esta estrutura é formada ao redor do sítio de contato entre uma célula T e sua célula apresentadora de antígeno como consequência da reorganização das proteínas de membrana da célula T (Figura 6.13). Os receptores de células T e o correceptor associado e as proteínas sinalizadoras estão concentrados no local de contato, ao passo que as proteínas que inibem a sinalização, como tirosina fosfatase, são excluídas. Em alguns casos, a superfície de contato se organiza em duas zonas: uma zona central conhecida como complexo de ativação supramolecular central (**c-SMAC**) e uma zona mais externa conhecida como complexo de ativação supramolecular periférico (**p-SMAC**). O c-SMAC contém muitas das proteínas de sinalização que são importantes para a ativação das células T. O p-SMAC é muito importante devido à presença da integrina LFA-1 e da proteína do citoesqueleto talina. A função da sinapse imunológica tem sido objetivo de muita pesquisa, entretanto acredita-se que desempenhe um papel importante na regulação da sinalização. Como veremos no Capítulo 8, ela também está envolvida na secreção direta de citocinas e citotoxinas pelas células T efetoras em contato com sua célula-alvo.

6-10 A ligação do antígeno leva à fosforilação das sequências ITAM associadas aos receptores de antígenos

A fosforilação de ambas as tirosinas nos ITAMs serve como primeiro sinal intracelular de que o linfócito detectou seu antígeno específico. Como as vias de sinalização são muito similares, inicialmente discutiremos primeiro a transdução de sinal pelo receptor de célula T seguindo esta via de sinalização para o núcleo. Depois, retornaremos ao receptor de célula B.

Nas células T, duas proteínas tirosina quinases da família Src – a Lck e Fyn – são consideradas responsáveis pela fosforilação dos ITAMs no receptor da célula T (Figura 6.14). A **Lck** com frequência está constitutivamente associada ao domínio citoplasmático das moléculas correceptoras CD4 e CD8 (ver Seção 3-17), e a **Fyn** associa-se fracamente ao domínio citoplasmático das cadeias γ e das cadeias CD3. Ainda não está claro como o reconhecimento do antígeno estimula a habilidade da Fyn e Lck em fosforilar os ITAMs, mas estão provavelmente envolvidos em algum tipo de evento de agregação do receptor (ver Seção 6-9).

Uma sinalização ótima completa do complexo do receptor de célula T ocorre quando ele está associado aos correceptores CD4 ou CD8. O CD4 liga-se à molécula do MHC de classe II e assim se agrupa com os receptores de célula T que reconhecem o ligante MHC de classe II:peptídeo (ver Seção 3-17). Similarmente, o CD8 liga-se à molécula do MHC de classe I e assim agrupam-se com os receptores de célula T restritos ao MHC de classe I. A associação do receptor de célula T com o correceptor adequado auxilia na estimulação da transdução do sinal, trazendo a tirosina quinase Lck associada ao correceptor junto com os ITAMs e outros alvos associados ao domínio citoplasmático do complexo do receptor de célula T (ver Figura 6.14). Acredita-se também que os correceptores estabilizam as interações de baixa afinidade entre os receptores de célula T e as moléculas do MHC.

A ativação das quinases da família Src é a primeira etapa na via de sinalização que passa o sinal adiante para muitas moléculas diferentes. Como outras proteínas de sinalização, quinases da família Src estão associadas à porção interna da membrana plasmática, que facilita sua associação aos receptores. As quinases Src são direcionadas para a membrana por uma ligação pós-tradução do miristato. Algumas quinases Src são modificadas adicionalmente com o palmitato, que são direcionados para as balsas lipídicas (ver Seção 6-6).

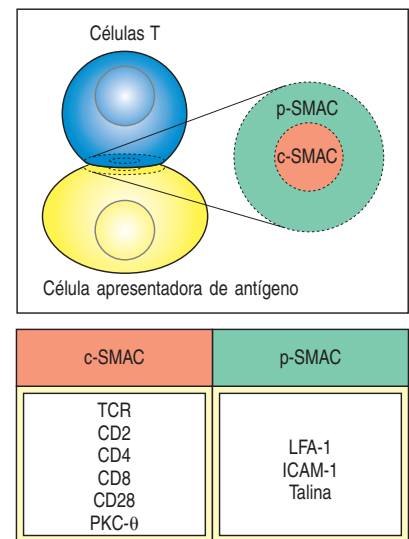


Figura 6.13 As proteínas nas áreas de contato entre a célula T e a célula apresentadora de antígeno formam uma estrutura chamada de **sinapse imunológica**. O centro da área de contato é enriquecido em receptores de células T, os correceptores CD4 e CD8, o receptor coestimulador CD28, a molécula de adesão CD2 e a proteína quinase sinalizadora PKC- θ (ver Seção 6-16). Esta zona é chamada de complexo central de ativação supramolecular (c-SMAC). Fora do c-SMAC está uma zona que é rica em integrinas LFA-1, molécula de adesão celular ICAM-1 e proteína do citoesqueleto talina, sendo denominado complexo periférico de ativação supramolecular (p-SMAC).

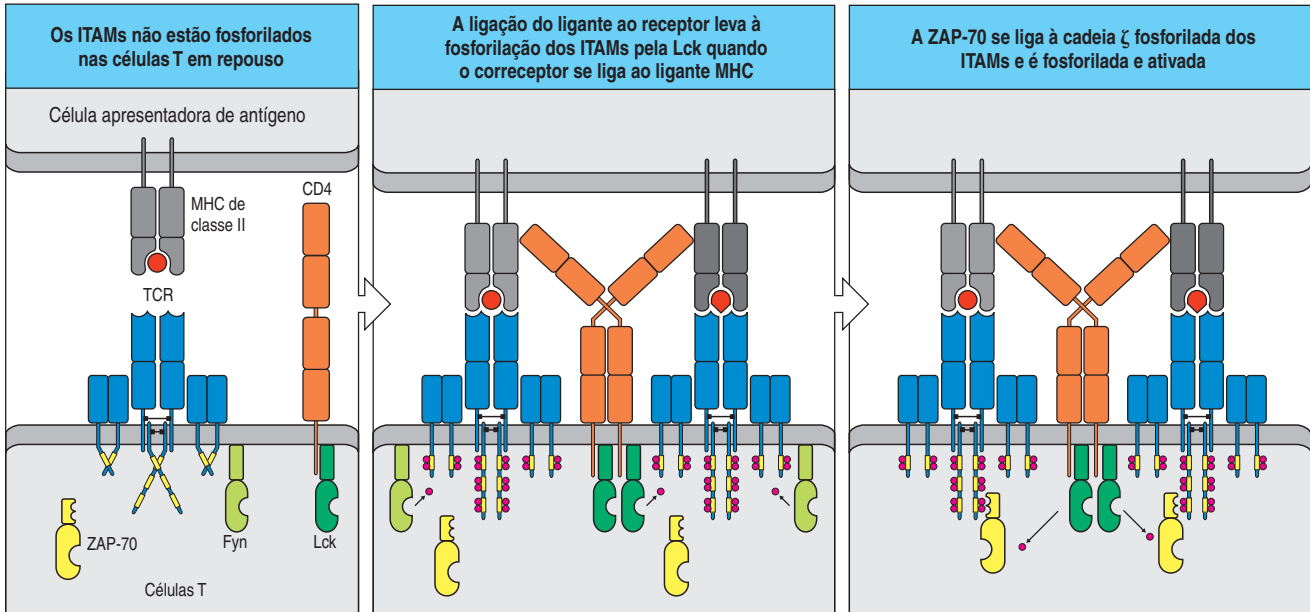
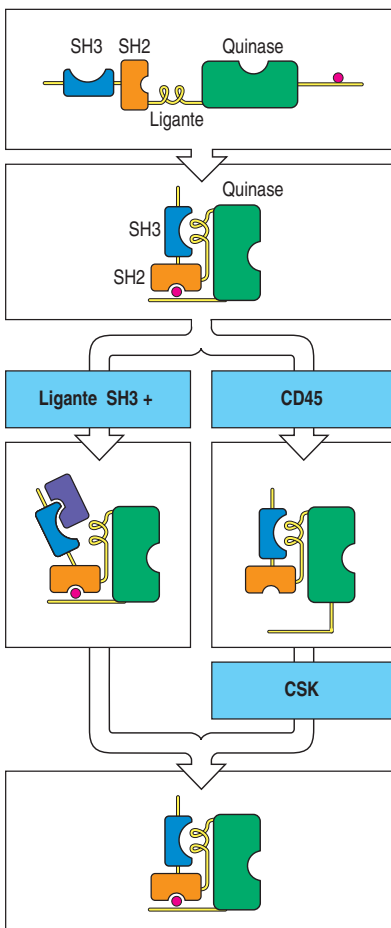


Figura 6.14 A agregação dos correceptores com o TCR pode aumentar a fosforilação do receptor de célula T. Quando os receptores de células T e os correceptores são aproximados pela ligação do complexo peptídeo:MHC na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, o recrutamento da quinase Lck associada ao correceptor e a ativação das quinases associadas ao receptor, como a Fyn, leva à fosforilação do CD3 γ , δ e ϵ , dos ITAMs, bem como das cadeias ζ (primeiro e segundo quadro). A tirosina quinase ZAP-70 liga-se ao ITAMs fosforilado da cadeia

ζ e é subsequentemente fosforilado e ativado pela Lck (terceiro quadro). A estrutura cristalográfica do CD4 sugere que quando um único CD4 se liga a um complexo peptídeo:MHC, a Lck associada ao domínio citoplasmático está longe demais para fosforilar o receptor de célula T ligado à mesma molécula do MHC (observe a curvatura do CD4 para contato com a molécula do MHC). Isto fortalece a ideia de que a agregação dos receptores de células T com a molécula CD4 é necessária para permitir que a Lck fosforile um receptor de célula T vizinho dentro do agrupamento.



A família da quinase Src tem um domínio SH3 e um domínio SH2 precedido de um domínio de quinase e são mantidos inativos por interações intramoleculares entre esse domínio e o restante da proteína, que depende da fosforilação de uma tirosina inibitória na porção carboxiterminal da proteína e a interação do domínio SH3 com um domínio de ligação entre os domínios de quinase e SH2 (Figura 6.15). A proteína tirosina quinase chamada de **quinase Src C-terminal (Csk)** fosforila a tirosina inibitória. A desfosforilação da tirosina carboxiterminal ou o engajamento do domínio SH2 ou SH3 com a ligação dos ligantes libera a quinase de sua forma inativa. A ativação é posteriormente estimulada pela fosforilação da quinase em uma tirosina no domínio catalítico. Nos linfócitos, a tirosina fosfatase CD45, que pode desfosforilar os dois domínios de fosforilação da tirosina, desempenha um importante papel na manutenção da quinase Src em um estado desfosforilado, parcialmente ativo.

Figura 6.15 Diagrama geral da ativação das quinases Src. As quinases Src contêm um domínio SH3 (azul) e SH2 (vermelho) precedendo o domínio quinase (verde). No estado inativo, o domínio quinase é preso por interações com os domínios SH2 e SH3, que impede a mobilidade das duas alças do domínio da quinase. O domínio SH2 interage com uma tirosina fosforilada na porção carboxila do domínio da quinase. O domínio SH3 interage com uma sequência de prolina (P) localizada na sequência de ligação entre o domínio SH2 e o domínio da quinase (linha colorida).

Isto prende o domínio SH3 contra a alça superior do domínio da quinase. A liberação do domínio SH2 ou SH3 pode ativar a atividade da quinase. A desfosforilação da tirosina carboxiterminal pela fosfatase CD45 resulta na liberação do domínio SH2 e na ativação da quinase. A ligação de um ligante ao SH3 pode causar a liberação do domínio SH3 da quinase, resultando na ativação da quinase. A refosforilação da tirosina carboxiterminal pela quinase Src C-terminal (CSK) ou a perda do ligante SH3 retorna a quinase ao estado inativo.

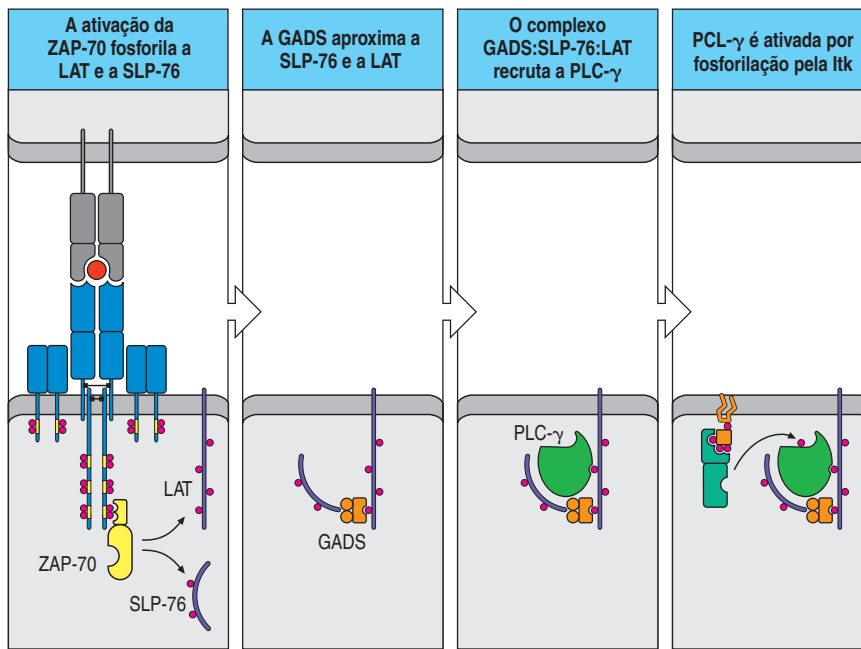


Figura 6.16 O recrutamento e a ativação da fosfolipase C-γ pela LAT e SLP-76 é um passo crucial na ativação da célula T. A ZAP-70 fosforila e recruta as proteínas do citoesqueleto LAT e SLP-76 para o complexo do receptor ativado. Um adaptador, o GADS, mantém unidas as tirosinas fosforiladas LAT e ZAP-70. A fosfolipase C-γ (PLC-γ) liga-se aos sítios fosforilados da LAT e da SLP-76. A ativação da PLC-γ exige a fosforilação por uma quinase da família Tec, a Itk, a qual é recrutada para a membrana pela produção de PIP₃, um produto da quinase PI3 ativada, e pelas interações da Itk com a SLP-76 fosforilada. Uma vez fosforilada pela Itk, a fosfolipase C-γ torna-se ativa.

6-11 Nas células T, a fosforilação completa dos ITAMs liga a quinase ZAP-70 permitindo que ela seja ativada

A fosforilação do motivo YXXL/I é um sítio de ligação para um domínio SH2 (ver Figura 6.2), e o espaçamento preciso dos dois motivos em um ITAM sugere que este seja um sítio de ligação para uma proteína de sinalização com dois domínios SH2. Nas células T, esta é a tirosina quinase **ZAP-70 (proteína associada à cadeia ζ)**, que é responsável por mais sinalizações. A ZAP-70 tem dois domínios em *tandem* SH2 que podem ser engajadas simultaneamente por ambas as tirosinas fosforiladas no ITAM. A afinidade da sequência fosforilada YXXL é fraca para um único domínio SH2; a ligação de ambos os domínios SH2 para a fosforilação dupla do ITAM é significativamente mais forte e confere especificidade sobre a ligação da ZAP-70. Uma vez recrutada para o receptor ZAP-70 fosforilado, é fosforilada e ativada por um correceptor associado à Lck quinase Src (ver Figura 6.14).

6-12 A ZAP-70 ativada fosforila proteínas de arcabouço que medeiam muitos dos efeitos posteriores da sinalização do receptor de antígeno

Uma vez ativada, a ZAP-70 fosforila as proteínas de arcabouço **LAT (ligação de células T ativadas)** e **SLP-76**. A LAT e a SLP-76 parecem atuar juntas, uma vez que elas podem estar ligadas pela proteína adaptadora GADS. Isto parece ser importante para sua função, visto que camundongos deficientes de GADS têm defeitos na ativação de células T. A LAT é uma proteína transmembrana, a qual facilita suas interações com a ZAP-70, e ela é modificada pós-tradução através do palmitato, que promove sua interação com as balsas lipídicas (ver Seção 6-6).

A **fosfolipase C-γ (PLC-γ)** é uma das moléculas sinalizadoras-chave recrutada pela fosforilação da LAT e SLP-76 (Figura 6.16). A PLC-γ catalisa a decomposição química do lipídio PIP₂ de membrana (ver Seção 6-5) para gerar dois produtos de decomposição, o segundo mensageiro **inositol 1, 4,5-trifosfato (IP₃)** e o lipídio de membrana **diacilglicerol (DAG)** (Figura 6.17). O DAG permanece confinado à membrana, mas difunde-se na sua superfície. O IP₃ difunde-se no citosol e se liga aos receptores (receptor de IP₃) no retículo endoplasmático para estimular a liberação do cálcio armazenado para o citosol. A depleção do

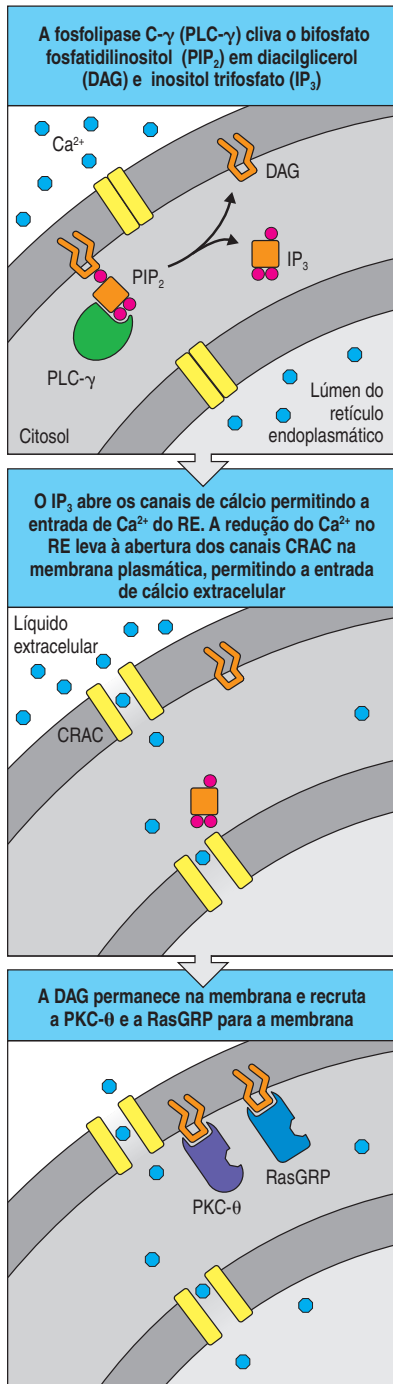


Figura 6.17 A enzima fosfolipase C-γ cliva os fosfolípidios inositol para gerar duas moléculas sinalizadoras importantes. O bifosfato fosfatidilinositol (PIP₂) é um componente da camada interna da membrana plasmática. Quando a PLC-γ é ativada por fosforilação, ela cliva o PIP₂ em duas partes, o inositol trifosfato (IP₃), que se difunde da membrana em direção ao citosol, e o diacilglicerol (DAG), que permanece na membrana. Ambas as moléculas são importantes na sinalização. O IP₃ se liga a um receptor da membrana do retículo endoplasmático (RE), abrindo os canais de cálcio e permitindo que os íons cálcio (Ca²⁺) passem do retículo para o citosol. A redução do cálcio no RE

estimula a abertura dos canais de cálcio, chamados de canais CRAC, na membrana plasmática, permitindo a entrada de cálcio no citoplasma a partir do meio extracelular. Assim, há duas fases de liberação de cálcio: a fase inicial a partir do armazenamento intracelular e a fase posterior do exterior da célula. O DAG se liga e recruta proteínas sinalizadoras para a membrana, entre as mais importante a Ras-GEF, chamada de RasGRP, e uma quinase serina/treonina chamada de proteína quinase C-θ (PKC-θ). O recrutamento da RasGRP para a membrana plasmática ativa a Ras, e a ativação da PKC-θ resulta na ativação do fator de transcrição NFκB.

cálcio armazenado no retículo endoplasmático leva à abertura dos canais de cálcio da membrana plasmática, permitindo que o cálcio extracelular entre na célula (ver Figura 6.17). Esses canais, ainda não identificados molecularmente, são conhecidos como **canais CRAC (canais de cálcio ativador da liberação do cálcio, calcium release-activated calcium channels)**. Foi recentemente demonstrado que o produto do gene *ORAI1*, que se encontra mutado em alguns casos de imunodeficiência severa combinada, forma pelo menos uma parte do canal CRAC.

A ativação da PLC-γ marca um importante passo, porque, após este ponto, a via de sinalização do antígeno divide-se em três caminhos distintos, cada qual finalizando na ativação de diferentes fatores de transcrição. Esta via de sinalização não é exclusiva dos linfócitos, mas são versões de vias usadas em diversos tipos celulares. As vias de sinalização do receptor da célula T estão resumidas na Figura 6.18. As ações combinadas do cálcio e do DAG ativa estas três vias de sinalização. A importância de suas ações é demonstrada pela observação de que o tratamento das células T acetato de forbol miristato (um análogo do DAG) e a ionomicina (uma droga formadora de poro que permite que o cálcio extracelular flua para dentro da célula) pode basicamente reconstituir o efeito de ativação da célula T. Não é surpreendente tal função central na via de sinalização do antígeno, a ativação da PLC-γ baseia-se em uma série complexa de controles, e inicialmente consideraremos estes antes de retornar aos estágios finais das vias.

6-13 A PLC-γ é ativada pela tirosina quinase Tec

A PLC-γ é recrutada da membrana quando se liga às proteínas de arcabouços LAT e SLP-76 fosforiladas (ver Figura 6.16), sem ativar sua atividade catalítica. A ativação requer a fosforilação de um membro da **família Tec** de tirosina quinase citoplasmática. Um grupo de três quinases Tec são expressas em células linfoides: Tec, Itk e tirosina quinase de Bruton (Btk). A Itk é um membro da família que é expresso principalmente em linfócitos T. A Itk é recrutada para o complexo de sinalização com base no receptor, onde é fosforilada e ativada pela Lck. A Tec contém os domínios PH, SH2 e SH3 e é recrutada para a membrana plasmática pelo seu domínio PH, que interage com o PIP₃ na face interna da membrana celular (ver Figura 6.16). O PIP₃ é gerado pela ativação da PI 3-quinase, um ativador importante da PI 3-quinase neste contexto é o receptor costestimulador CD28, o qual discutiremos mais adiante. A Itk também é recrutada para os arcabouços fosforilados pelos seus domínios SH2 e SH3. Portanto, a ativação coordenada da PI 3-quinase e a fosforilação da tirosina do arcabouço é necessária para recrutar a Itk para a membrana plasmática, onde pode ser fosforilada pela Lck. Uma vez ativada, a quinase Tec fosforila e em seguida ativa a PLC-γ.

6-14 A ativação da proteína G pequena Ras ativa a cascata da quinase MAP, resultando na produção do fator de transcrição AP-1

O DAG gerado pela PLC- γ difunde-se na membrana plasmática, onde ativa uma variedade de proteínas que podem ligar-se ao DAG. A mais importante delas em relação à sinalização do antígeno são as serinas/treoninas quinases, a **proteína quinase C** e a proteína **RasGRP**, as quais são fatores de troca de GTP que ativam especificamente a proteína G pequena Ras (ver Seção 6-4). Inicialmente veremos a via iniciada com a ativação da RasGRP. Esta ativa a Ras, que, por sua vez, ativa

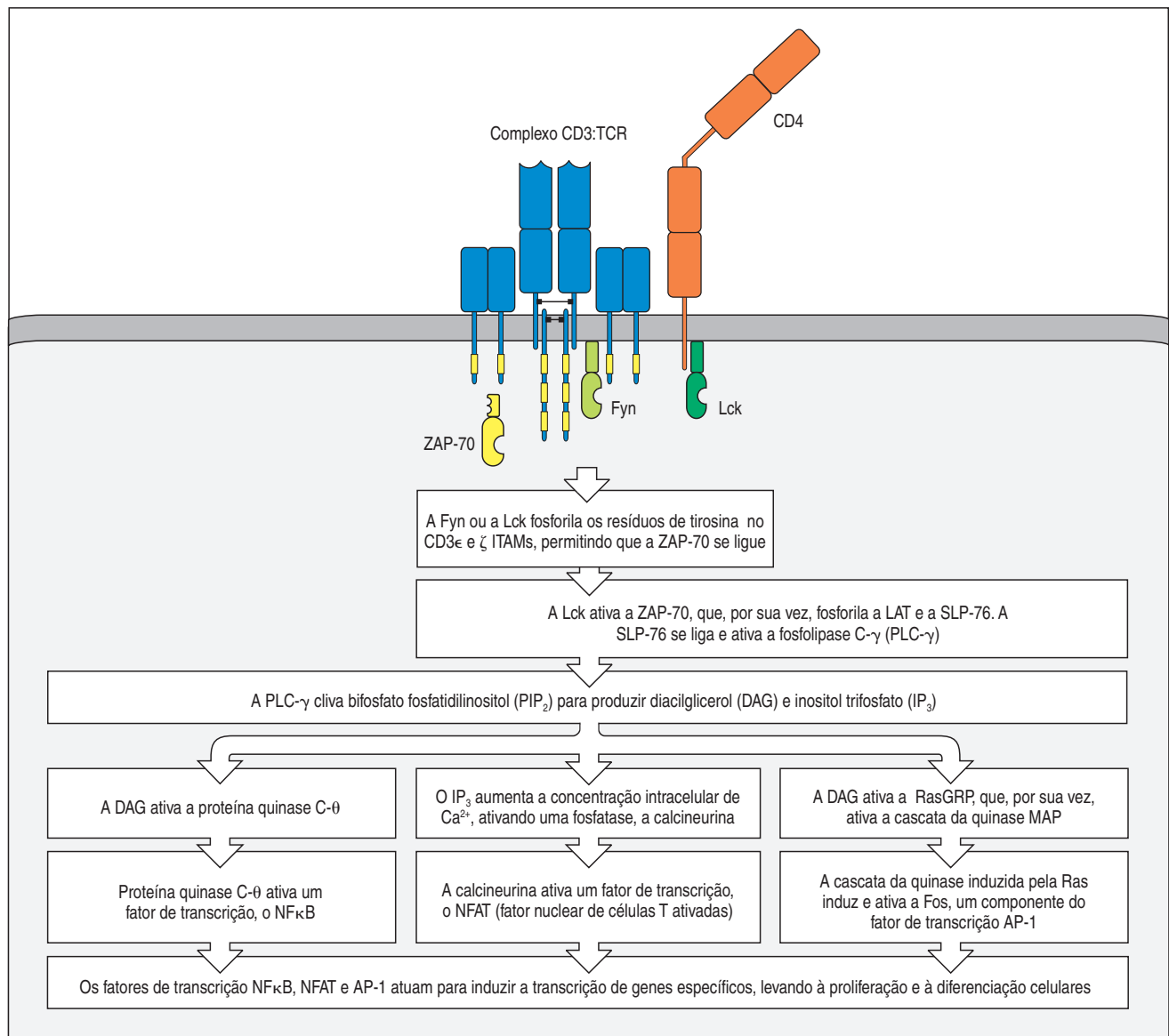


Figura 6.18 Resumo simplificado das vias de sinalização intracelular iniciada pelo complexo do receptor de células T e seu correceptor. O complexo do receptor de célula T e seu correceptor (neste exemplo, uma molécula CD4) estão associados à proteína quinase da família da Src – a Fyn e a Lck respectivamente. Acredita-se que a ligação de um ligante peptídico:MHC ao receptor de célula T e correceptor, e a agregação do receptor de célula-T com a molécula CD4 faz com que o CD4 se aproxime do complexo do receptor de célula T. A fosforilação dos ITAMs nos CD3 ϵ , γ e δ e a cadeia ζ permite que eles se liguem à tirosina quinase citosólica ZAP-70. A ZAP-70

recrutada para o complexo do receptor de célula T é fosforilada e ativada pela Lck. A ZAP-70 ativada fosforila as proteínas adaptadoras LAT e SLP-76, as quais, por sua vez, levam ao recrutamento da PLC- γ para a membrana e sua fosforilação e ativação pelas quinases Tec. A PLC- γ ativada inicia três importantes vias de sinalização que culminam na ativação de fatores de transcrição no núcleo. Juntas, NF κ B, NFAT e AP-1 atuam no núcleo para iniciar a transcrição gênica que resulta na diferenciação, na proliferação de ações efetoras das células T. Este diagrama é uma versão altamente simplificada das vias, mostrando somente os principais eventos.

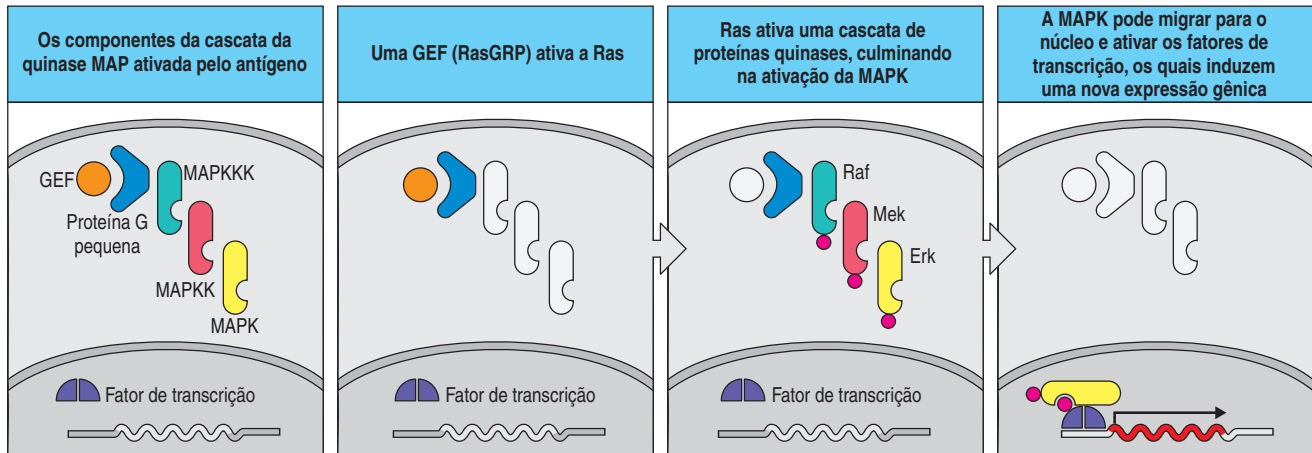


Figura 6.19 As cascatas da quinase MAP ativam fatores de transcrição. Todas as cascatas da quinase MAP compartilham as mesmas características gerais. Elas são iniciadas por uma proteína G pequena, que passa de um estado inativo para um estado ativo por um fator de troca de nucleotídeo guanina (GEF). A proteína G pequena ativa a primeira enzima da cascata, uma proteína quinase denominada quinase quinase quinase MAP (MAPKKK), que fosforila uma segunda quinase chamada de quinase quinase MAP (MAPKK), que fosforila e ativa uma quinase MAP (primeiro quadro). Neste exemplo mostrado, nos três quadros mais à direita, o GEF RasGRP ativa a Ras, levando à ativação sequencial das quinases Raf, Mek e Erk. A fosforilação e a ativação da Erk liberada do complexo se difunde na célula e entra no núcleo. A fosforilação dos fatores de transcrição pela Erk resulta em uma nova transcrição gênica.

um sistema de substituição de três quinases frequentemente denominado **cascata da quinase MAP**, a qual termina na ativação da quinase serina/treonina conhecida como proteína quinase ativadora de mitógeno ou **quinase MAP** (Figura 6.19). A Ras ativada se liga e ativa a primeira quinase no sistema de substituição, e cada quinase, por sua vez, se torna fosforilada e ativa a seguinte. A primeira quinase (a quinase quinase quinase MAP ou MAPKKK) é uma serina/treonina quinase; na via do receptor de antígeno, é chamada de Raf. A próxima quinase no sistema de substituição (quinase quinase MAP ou MAPKK) é uma proteína de dupla especificidade chamada de MEK, que fosforila tanto um resíduo de tirosina quanto de uma treonina na quinase MAP, ativando-a. Uma determinada quinase MAP ativada como consequência deste sistema de substituição nas células B e células T é chamada de quinase associada à sinalização extracelular (Erk).

Além da ativação pela via da PLC- γ , como descrito, a Ras também pode ser ativada por outro fator de troca de GTP, o SOS. O SOS é recrutado para o complexo de sinalização, próximo ao receptor ativado pelo antígeno, por uma proteína adaptadora Grb2, a qual se liga a um arcabouço fosforilado formado pela LAT/SLP-76 nas células T ou por proteínas ligadoras de células B funcionalmente análogas, a BLNK, nas células B.

Uma das funções mais importantes na ativação da quinase Ras-MAP é a ativação de fatores de transcrição e nova expressão gênica. A ativação da Erk promove a formação de um regulador de transcrição, o **AP-1**, que é um heterodímero composto de um monômero de cada um dos fatores de transcrição da família Fos e Jun (Figura 6.20). A Erk ativa estimula a transcrição do Fos via fosforilação do fator de transcrição Elk-1, que colabora com um outro fator de transcrição, o fator de resposta sérica, para iniciar a transcrição do gene *fos*. O fator de transcrição Jun está constitutivamente presente no citoplasma. A ativação da proteína quinase JNK resulta na fosforilação do Jun de seu deslocamento para o núcleo, onde se combina com o Fos para formar o AP-1. Os detalhes como o JNK é ativado pela sinalização da célula T ainda não são conhecidos.

6-15 O fator de transcrição NFAT é ativado indiretamente pelo Ca^{2+}

A via de sinalização iniciada pelo aumento na concentração do Ca^{2+} livre no citosol será analisada agora (ver Seção 6-12). O Ca^{2+} ativa, indiretamente, um fator de transcrição chamado de **NFAT (fator nuclear de células T ativada)**. Este é um termo incorreto, pois o fator de transcrição NFAT está sendo expresso em todas as

Figura 6.20 A transcrição do fator AP-1 é decorrente da via de sinalização de quinase Ras/MAP. A fosforilação da quinase MAP Erk ativada, resultante da cascata da quinase Ras-MAP, permite que a Erk entre no núcleo, onde irá fosforilar o fator de transcrição Elk-1, que se liga ao elemento de resposta do soro (SRE) no promotor do gene do fator

de transcrição c-Fos, estimulando sua transcrição. Ao mesmo tempo, a fosforilação de outra quinase MAP, a Jun quinase (JNK), permite que ela fosforile o fator de transcrição c-Jun, que está constitutivamente presente no citoplasma. O c-Jun fosforilado então entra o núcleo, onde dimeriza com o c-Fos para produzir o AP-1.

células. A NFAT está presente no citoplasma das células em repouso, e na ausência de sinais é mantida no citoplasma pela fosforilação das quinases serina/treonina, incluindo a quinase glicogênio sintase 3 (GSK3) e a quinase caseína 2 (CK2). A fosforilação bloqueia o reconhecimento da sequência de localização nuclear NFAT, impedindo sua entrada para o núcleo (Figura 6.21).

A NFAT é liberada do citoplasma pela ação da enzima **calcineurina**, uma proteína serina/treonina fosfatase que é ativada pelo aumento do Ca^{2+} livre intracelular, de modo que acompanha a ativação dos linfócitos. A ligação do Ca^{2+} a uma proteína chamada **calmodulina** causa uma mudança na conformação que permite que a calmodulina se ligue e ative uma ampla variedade de enzimas (ver Figura 6.21). Uma delas é a calcineurina. A desfosforilação da NFAT pela calcineurina permite que a sequência de localização nuclear seja reconhecida e que a NFAT entre no núcleo (ver Figura 6.18).

A importância da NFAT na ativação das células T é ilustrada pelos efeitos dos inibidores seletivos da calcineurina conhecido como ciclosporina A e FK506 (tacrolimus). Pela inibição da calcineurina, estas drogas impedem a formação da NFAT ativa. As células T expressam baixos níveis de calcineurina; assim, elas são muito mais sensíveis à inibição por essa via do que outros tipos celulares. Tanto a ciclosporina A quanto a FK506 atuam como imunossupressores efetivos com efeitos colaterais limitados. Essas drogas são amplamente utilizadas para prevenir a rejeição de órgãos transplantados e serão discutidas no Capítulo 14.

6-16 O fator de transcrição NF κ B é ativado pela ação da proteína quinase C

Uma terceira via de sinalização conduzida pela PLC- γ resulta na ativação de uma isoforma específica da proteína quinase C, PKC- θ pela ação combina-

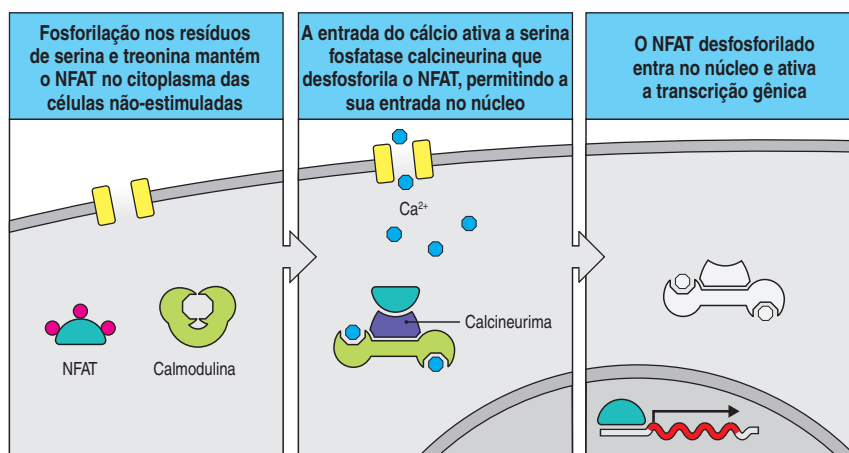
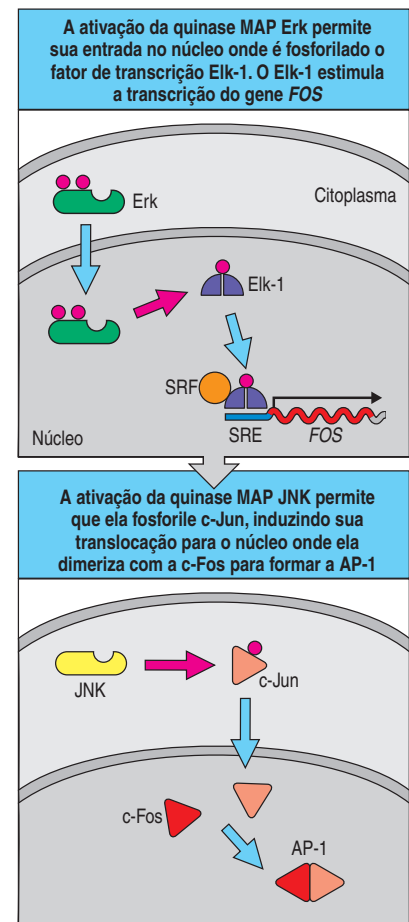


Figura 6.21 O fator de transcrição NFAT é regulado pela sinalização do cálcio. O NFAT é mantido no citoplasma pela fosforilação da serina e da treonina. O cálcio entra na célula e se liga à calmodulina, e o complexo Ca^{2+} :calmodulina se liga à calcineurina serina/treonina fosfatase, ativando-a. A seguir, a calcineurina desfosforila o NFAT, permitindo que este se transloque para o núcleo. No núcleo, o NFAT se liga aos elementos promotores, ativando a transcrição de vários genes.

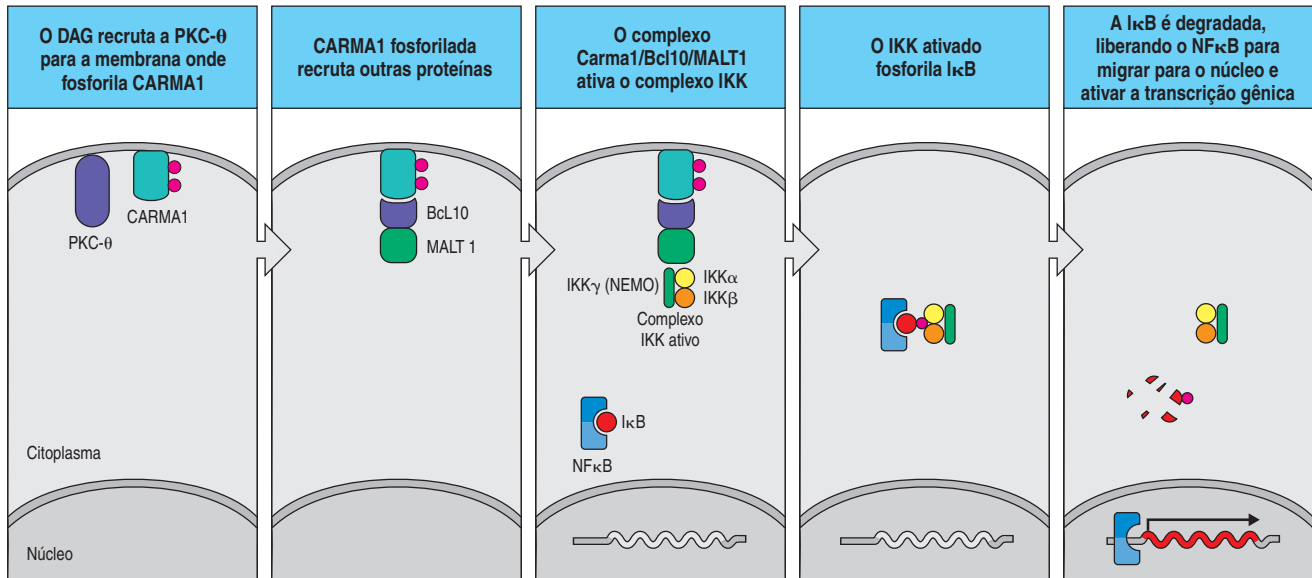
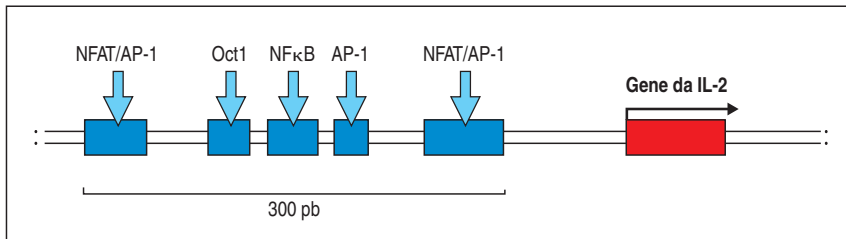


Figura 6.22 A ativação do fator de transcrição NFκB pelos receptores de antígeno é mediada pela proteína quinase C. O NFκB se encontra na forma de dímero, em uma célula não-estimulada, formado por dois membros da família Rel de fatores de transcrição, tipicamente o p65Rel e o p50Rel, ligado a um terceiro componente, o inibidor de κB (IκB), que mantém o NFκB no citoplasma. Durante a sinalização do antígeno-receptor, a produção de diacilglicerol (DAG) resulta no recrutamento para a membrana e ativação da proteína quinase C. Esta, por sua vez, fosforila uma proteína de arcabouço chamada CARMA1, a qual se liga

a outras proteínas (Bcl10, MALT1) para formar um complexo associado à membrana que recruta e ativa o complexo quinase serina/treonina quinase IκB (IKK) (IKKα:IKKβ:IKKγ (NEMO)). Este fosforila a IκB, estimulando sua ubiquitinação, marcando o IκB para degradação no proteossoma. Após ser liberado do IκB, o NFκB pode translocar-se para o núcleo para estimular a transcrição de seus genes-alvo. Um defeito no NEMO que impede a ativação do NFκB causa, entre outros sintomas, uma imunodeficiência.

da de DAG e Ca^{2+} . Esta mudança resulta na liberação do fator de transcrição NFκB do seu inibidor no citoplasma e sua entrada para o núcleo. O NFκB é um nome geral para um membro de uma família de fatores de transcrição homo e heterodiméricos da família de proteínas Rel. A forma ativada mais comum do NFκB em linfócitos é o heterodímero p50:p65Rel. O dímero é mantido no estado inativo no citoplasma pela ligação de uma proteína inibidora chamada de inibidor de κB (IκB) (Figura 6.22). A ativação de um complexo de serinas quinases, a quinase IκB (IKK), resulta na fosforilação, na ubiquitinação e na subsequente degradação do IκB, com a consequente liberação do NFκB. Isto permite sua entrada no núcleo. Note que a via de ativação pelo receptor de antígeno é completamente distinta da via que estimula a liberação do NFκB na resposta a um estímulo inflamatório, que consideraremos mais adiante neste capítulo. As células T que não possuem PKC-θ apresentam uma ativação do NFκB defeituosas durante a estimulação do receptor de antígeno, porém uma ativação normal do NFκB na resposta ao estímulo inflamatório.

Nas células T, uma das principais funções de AP-1, NFAT e NFκB é de atuarem em conjunto no estímulo da expressão da citocina IL-2, a qual é essencial para promover a proliferação e a diferenciação das células T em células efetoras. O promotor do gene *IL-2* contém vários elementos reguladores que devem ser ligados por fatores de transcrição para iniciar a transcrição do *IL-2*. Alguns já estão ligados pelos fatores de transcrição, como o Oct1, que são produzidos constitutivamente nos linfócitos, mas não são suficientes para ativar o gene. Somente quando o AP-1, NFAT e NFκB estão ligados é que o gene é expresso. Assim, o promotor *IL-2* integra os sinais de diferentes vias de sinalização para garantir que a IL-2 seja produzida somente em circunstâncias adequadas (Figura 6.23).



6-17 A lógica da sinalização do receptor de célula B é similar à sinalização do receptor de célula T, mas alguns componentes da sinalização são específicos para a célula B

Existem muitas semelhanças entre a sinalização dos receptores de célula T e os receptores de célula B. Como o receptor de célula T, as cadeias antígeno-específicas do receptor de célula B estão associadas à cadeia de sinalização contendo um ITAM, nesse caso, $I\alpha$ e $I\beta$ (ver Figura 6.9). Nas células B, três proteínas tirosinas quinases da família Src, Fyn, Blk e Lyn, são consideradas responsáveis pela fosforilação dos ITAMs (Figura 6.24). Essas quinases se associam aos receptores em repouso por meio de interações de baixa afinidade com os ITAMs não-fosforilados nas $I\alpha$ e $I\beta$. Após a ligação do receptor a um antígeno multivalente, formando uma ligação cruzada, as quinases associadas ao receptor são ativadas e fosforilam os resíduos de tirosina nos ITAMs. As células B não expressam a ZAP-70; em vez disso, uma tirosina quinase muito semelhante, a Syk, contendo dois domínios SH2, é recrutada para o ITAM fosforilado. A Syk é ativada simplesmente por sua ligação ao sítio de fosforilação, diferentemente da ZAP-70, que requer a fosforilação adicional do Lck para sua ativação.

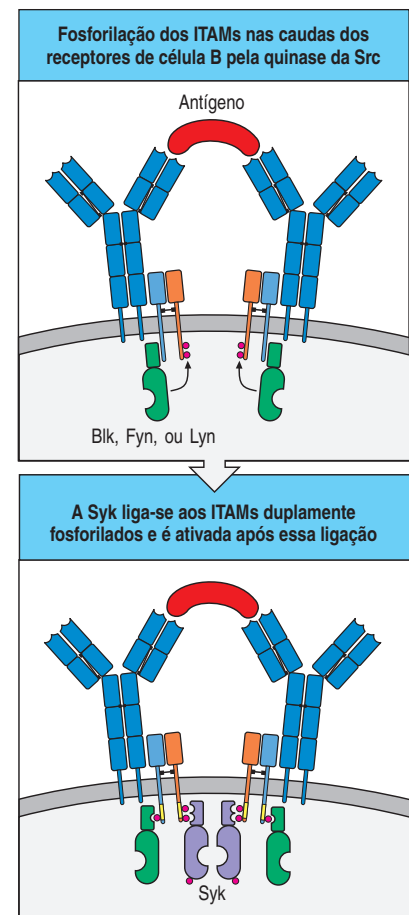
Os correceptores das células B, equivalentes ao CD4 e CD8, são um complexo de proteínas de superfície celular, CD19, CD21 e CD81, as quais são conhecidas como **correceptores de células B** (Figura 6.25). Como nas células T, a sinalização dependente do antígeno a partir do receptor de célula B é aumentada se o correceptor de célula B é simultaneamente ligado pelo seu ligante, agregando-se ao receptor de antígeno. O CD21 (também conhecido como receptor do complemento 2, CR2) é o receptor para o fragmento C3d do complemento. Isso significa que os antígenos, como os patógenos bacterianos aos quais o Cd3 se liga (ver Capítulo 2), podem fazer a ligação cruzada com o complexo CD21:CD19:CD81. Isto induz a fosforilação da cauda citoplasmática do CD19 por meio das tirosinas quinases associadas ao receptor de célula B que, por sua vez, leva à ligação das quinases da família Src, aumentando a sinalização por meio do próprio receptor de célula B, e o recrutamento da quinase PI 3 (ver Seção 6-5). A quinase PI 3 inicia uma via de sinalização além daquela do receptor de célula B (ver Figura 6.25). Assim, o correceptor de célula B atua, fortalecendo o sinal decorrente do reconhecimento do antígeno. A função do terceiro componente do complexo do receptor de célula B, o CD81 (TAPA-1), ainda não é conhecida.

Uma vez ativada, a Syk fosforila uma proteína de arcabouço **BLNK** (também conhecida como SLP-65). Semelhante à LAT nas células T, a BLNK possui múltiplos sítios para a fosforilação das tirosinas e recruta uma variedade de proteínas con-

Figura 6.24 As quinases da família da Src estão associadas aos receptores de antígeno e fosforilam as tirosinas nos ITAMs, criando sítios de ligação para a Syk e a ativação da Syk por meio de transfosforilação. As quinases da família Src ligadas à membrana, Fyn, Blk, e Lyn, associam-se ao receptor de antígeno da célula B ligando-se aos ITAMs pelos seus domínios aminoterminais (como mostrado na figura) ou pela ligação a uma única tirosina fosfori-

lada em seu domínio SH2. Após a ligação do ligante e a agregação do receptor, ele fosforila as tirosinas nos ITAMs nas caudas citoplasmáticas do $I\alpha$ e $I\beta$. Posteriormente, a Syk se liga ao ITAMs fosforilado da cadeia $I\beta$. Devido ao fato de haver pelo menos dois complexos de receptores em cada agrupamento, as moléculas Syk ficam próximas, podendo ativar uma a outra por transfosforilação, iniciando, assim, mais sinalização.

Figura 6.23 Múltiplas vias de sinalização convergem para o promotor de IL-2. AP-1, NFAT e $\text{NF}\kappa\text{B}$ ligados ao promotor da IL-2 integram uma via múltipla de sinalização com um único fim, a produção de IL-2. A quinase MAP ativa a AP-1; o cálcio ativa o NFAT; a proteína quinase C ativa o $\text{NF}\kappa\text{B}$. Essas três vias são necessárias para estimular a transcrição de IL-2. Tanto o NFAT como o AP-1 devem ligar-se a um tipo de elemento promotor. O Oct1 é um fator de transcrição necessário à transcrição do IL-2. Diferentemente de outros fatores de transcrição, ele está constitutivamente ligado ao promotor e, portanto, não é regulado pela sinalização do TCR.



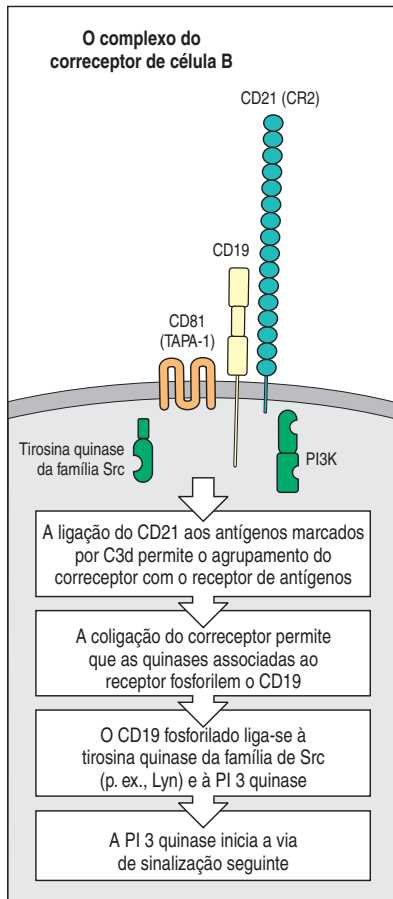


Figura 6.25 A sinalização do receptor de antígenos da célula B é modulada pelo complexo de correceptores de pelo menos três moléculas de superfície celular, CD19, CD21 e CD81. A ligação do fragmento clivado do complemento C3d ao antígeno permite a marcação do antígeno que se liga tanto no receptor da célula B quanto na proteína CD21 (receptor de complemento 2, CR2) um componente do complexo correceptor da célula B. A ligação cruzada e a agregação do correceptor com o receptor de antígeno resulta na fosforilação de resíduos de tirosina no domínio citoplasmático do CD19 pelas proteínas quinases associadas ao receptor da célula B. Outras quinases da família Src podem ligar-se ao CD19 fosforilado e, então, aumentar a sinalização por meio do receptor da célula B. O CD19 fosforilado também pode ligar-se à PI 3 quinase.

tendo o domínio SH2, incluindo enzimas e proteínas adaptadoras, para formar vários complexos de sinalização de multiproteínas distintas que atuarão em conjunto. Como nas células T, a proteína-chave dessa sinalização é a enzima fosfolipase C- γ , a qual é ativada com o auxílio da Btk quinase Tec específica da célula B e hidrolisa o PIP_2 para formar o DAG e IP_3 . Como descrito para o receptor de célula T, a sinalização por cálcio e DAG leva à posterior ativação de fatores de transcrição. A via de sinalização do receptor de célula B está resumida na Figura 6.26. Uma deficiência na Btk (que é codificada por um gene no cromossoma X) impede o desenvolvimento e o funcionamento das células B, resultando na doença agamaglobulinemia ligada ao X.

6-18 Os ITAMs também são encontrados em outros receptores de leucócitos que sinalizam para a ativação celular

Outros receptores do sistema imune também usam as cadeias acessórias contendo um ITAM para ativar a transdução de sinal (Figura 6.27). Um exemplo é a $\text{Fc}\gamma\text{RIII}$ (CD16); este é um receptor para a IgG que provoca uma citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC) pelas células NK, que discutiremos no Capítulo 9; o CD16 também é encontrado em macrófagos e neutrófilos, onde facilita a captura e a destruição do patógeno ligado ao anticorpo. Para a sinalização, o $\text{Fc}\gamma\text{RIII}$ deve associar-se à cadeia ζ encontrada também no complexo do receptor de célula T, ou a um segundo membro da mesma família de proteína conhecida como cadeia $\text{Fc}\gamma$. A cadeia $\text{Fc}\gamma$ é também um componente de sinalização de um outro receptor, o receptor $\text{Fc}\epsilon\text{I}$ ($\text{Fc}\epsilon\text{RI}$) dos mastócitos. Como discutiremos no Capítulo 12, esse receptor liga o anticorpo IgE, e a ligação cruzada pelo alérgeno provoca a degranulação dos mastócitos. Finalmente, muitos receptores ativadores das células NK estão associados à DAP12, uma outra proteína contendo um ITAM.

Diversos patógenos virais parecem ter adquirido seus receptores contendo ITAMs de seus hospedeiros. Estes incluem o vírus Epstein-Barr (EBV), cujo gene *LMP2A* codifica uma proteína de membrana com uma cauda citoplasmática contendo um ITAM. Isso possibilita que o EBV ative a proliferação da célula B por meio das vias de sinalização discutidas na Seção 6-17 e seções precedentes. Outros vírus que expressam uma proteína contendo um domínio ITAM é o herpesvírus do sarcoma de Kaposi (KSHV ou HHV8), que também causa transformações malignas e proliferação das células por ele infectadas.

6-19 A proteína de superfície celular CD28 é um receptor coestimulador para células T virgens

A sinalização por meio do complexo do receptor de célula T descrita nas seções anteriores não é suficiente por si só para ativar as células T virgens. Como mencionado no Capítulo 1, as células apresentadoras de antígenos que podem ativar células T virgem possuem proteínas de superfície celular conhecidas como **moléculas coestimuladoras** ou ligantes coestimuladores. Eles interagem com receptores de superfície celular, conhecidos como **receptores coestimuladores**, nas células T virgens para transmitir um sinal necessário, juntamente com a estimulação antigênica, para a ativação da célula T. Esse sinal é muitas vezes conhecido como “sinal 2”. Discutiremos as consequências imunológicas para estes requisitos em detalhes no Capítulo 8. O mais bem conhecido desses receptores coestimuladores é o **CD28**. Apesar de muitos dos efeitos da sinalização por meio do CD28 serem conhecidos, a natureza precisa do sinal coestimulador e por que ele é necessário à ativação da célula T ainda não foi bem determinado.

O CD28 está presente na superfície das células T virgens e se liga ao ligante **B7.1** (CD80) e **B7.2** (CD86), expressos principalmente em células apresentadoras de antígenos especializadas, como as células dendríticas (Figura 6.28). Para tornarem-se ativados, os linfócitos virgens devem comprometer tanto o antígeno quanto o ligante

coestimulador da mesma célula apresentadora de antígeno. O requisito da sinalização por meio do CD28 significa que as células T virgens somente podem ser ativadas por células apresentadoras de antígeno profissionais e não por outras células dos arredores que possam portar o antígeno em sua superfície. Como os ligantes coestimuladores são induzidos nas células apresentadoras de antígenos por infecções (ver Capítulo 2), isso garante que as células T sejam ativadas apenas em resposta à infecção. Acredita-se que a sinalização por meio do CD28 auxilie a ativação das células T dependentes do antígeno, principalmente por promover a proliferação das células T, a produção de citocinas e a sobrevivência celular. Todos esses efeitos são mediados pela sinalização dos motivos presentes no domínio citoplasmático do CD28.

Após o comprometimento das moléculas B7, o CD28 torna-se fosforilado na tirosina em um motivo não ITAM, YXXM, e recrutando e ativando a PI 3-quinase (ver Figura 6.28, quadro à esquerda). Isso resulta na produção da PIP_3 , que recruta a quinase serina/treonina **Akt** (também conhecida como proteína quinase B) para a membrana via domínio PH da Akt (Figura 6.6). A Akt torna-se ativada e então pode ativar uma variedade de proteínas que atuam posteriormente na via. Um

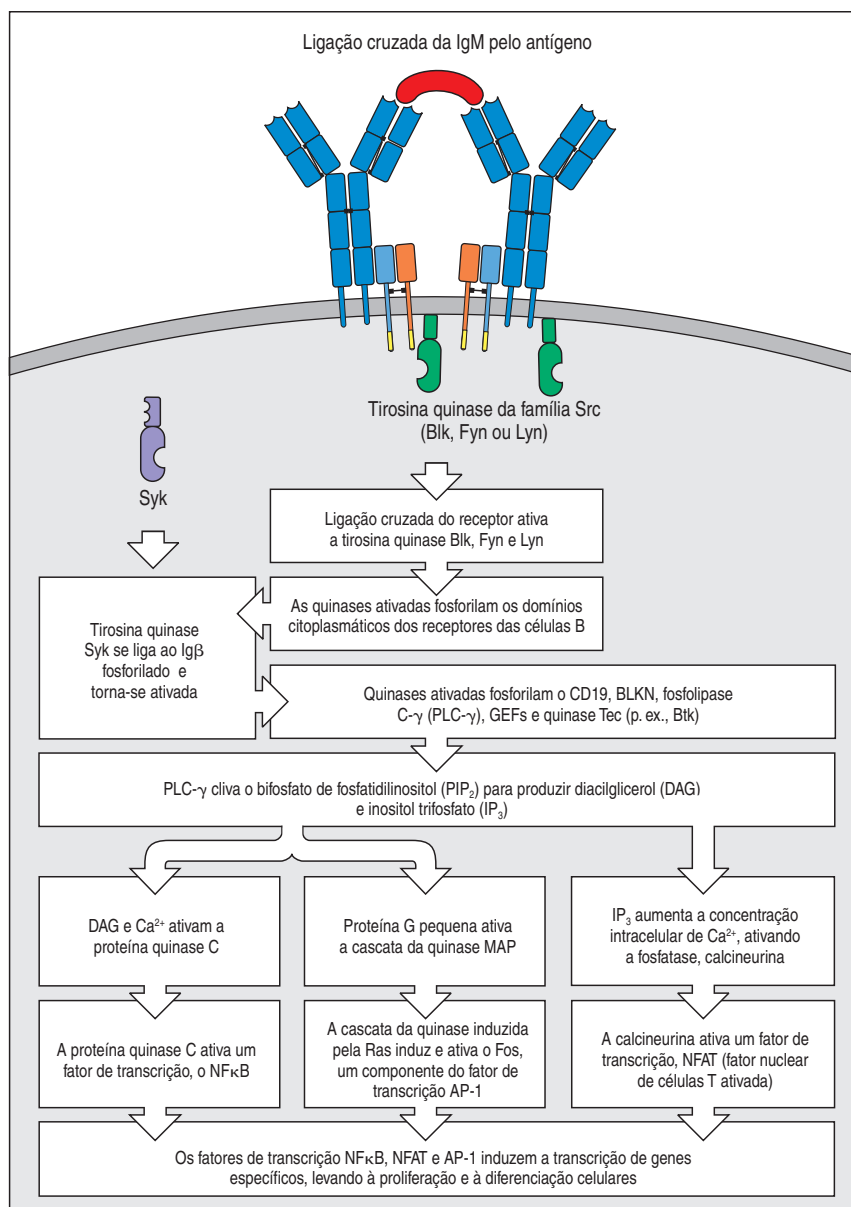


Figura 6.26 Esquema simplificado das vias de sinalização intracelulares iniciadas pelo inter cruzamento dos receptores da célula B pelo antígeno. A interligação das moléculas de imunoglobulina de superfície ativa as tirosina quinases da família Src associadas ao receptor Blk, Fyn e Lyn. As quinases associadas ao receptor fosforilam os ITAMs no complexo receptor, o qual se liga e ativa a proteína quinase citoplasmática Syk, cuja ativação foi descrita na Figura 6.24. A Syk, então, fosforila outros alvos, incluindo a proteína adaptadora BLNK, a qual auxilia no recrutamento de quinases Tec que, por sua vez, fosforilam e ativam a enzima fosfolipase C-γ. PLC-γ cliva o fosfolípido de membrana PIP_2 em IP_3 e DAG, iniciando, assim, duas das três principais vias de sinalização até o núcleo. IP_3 libera Ca^{2+} das fontes intra e extracelulares, ativando as enzimas dependentes de Ca^{2+} , ao passo que DAG ativa a proteína quinase C com o auxílio de Ca^{2+} . A terceira principal via de sinalização é iniciada por fatores de troca de nucleotídeos de guanina (GEFs) que se tornam associados ao receptor e ativam pequenas proteínas de ligação a GTP, tais como Ras. Estas, então, ativam cascatas de proteínas quinases (cascatas quinases MAP) que levam à ativação das quinases MAP, que se movem ao núcleo e fosforilam proteínas reguladoras da transcrição gênica. Este esquema é uma simplificação dos eventos que de fato ocorrem durante a sinalização, mostrando somente os eventos e as vias principais.

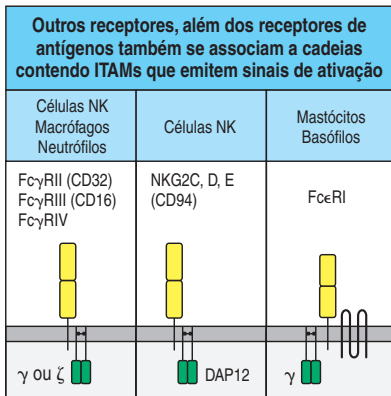


Figura 6.27 Outros receptores que formam pares com as cadeias contendo ITAMs podem emitir sinais de ativação. Outras células além das células B e células T possuem receptores que formam pares com cadeias acessórias contendo um ITAMs, que são fosforiladas quando ocorre a ligação cruzada do receptor. Estes receptores emitem sinais ativadores. O receptor Fcγ III (CD16) é encontrado nas células NK, nos macrófagos e nos neutrófilos. A ligação da IgG a esses receptores ativa a função de morte da célula NK, levando ao processo conhecido como citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC). Os receptores das células NK, como NKG2C, NKG2D e NKG2E, ativados também se associam à cadeia sinalizadora contendo um ITAM. O receptor Fcε (FcεRI) é encontrado nos mastócitos e nos basófilos. Ele se liga com uma alta afinidade aos anticorpos IgE. Quando, posteriormente, o antígeno se liga à IgE, os mastócitos são ativados para liberar grânulos contendo mediadores inflamatórios. A cadeia γ associada ao receptor Fc, e a cadeia DAP12, que se associa com os receptores ativadores de morte das células NK ativados, também contém um ITAM por cadeia e estão presentes na forma de homodímeros.

dos seus efeitos é promover a sobrevivência celular pela inibição da via de morte celular que será discutida mais adiante neste capítulo; outro efeito é a estimulação do metabolismo da célula pelo aumento da utilização da glicose.

A ativação do CD28 também aumenta diretamente o sinal do receptor de célula T. Ele torna-se fosforilado em outro motivo (YXN), o qual recruta uma proteína adaptadora Grb2 (ver Figura 6.28, quadro central). Isso significa que o CD28 pode potencializar a ativação da via de sinalização da quinase MAP-Ras recrutando o fator de troca de GTP SOS (ver Seção 6-2), levando à ativação da quinase MAP Erk. A cauda citoplasmática do CD28 também possui um motivo rico em prolina (PXXP) que liga o domínio SH3 da quinase Lck da família Src e a da quinase Tec Itk (ver Figura 6.28, quadro à direita). O comprometimento do domínio SH3 destas tirosinas quinases remove a influência inibidora do domínio na sua atividade catalítica (ver Seção 6-10). O CD28 pode, consequentemente, aumentar a sinalização do receptor de célula T pela promoção da atividade enzimática da Lck e Itk e, eventualmente, estimular a produção da IL-2.

6-20 Os receptores inibidores dos linfócitos ajudam a regular as respostas imunes

O CD28 é o único de uma família de receptores que são expressos pelos linfócitos e que se liga a ligantes da família B7. Alguns, como os receptores ICOS, que serão discutido no Capítulo 8, atuam como receptores de ativação, porém outros inibem a sinalização pelo receptor de antígeno e são importantes na regulação da resposta imune. Os receptores inibidores relacionados ao CD28, expressos pelas células T, incluem o **CTLA-4** (CD152) e o **PD-1** (**morte programada-1**, *programmed death-1*), ao passo que o **atenuador de linfócitos B e T** (**BTLA**, *B and T lymphocyte attenuator*) é expresso tanto pelas células T quanto pelas células B. Entre eles, o CTLA-4 é discutiavelmente o mais importante. É induzido nas células T ativadas e desempenha um papel crucial na regulação da sinalização da célula T. O CTLA-4 se liga ao mesmo ligante coestimulador (B7.1 e B7.2) como faz o CD28, mas seu comprometimento inibe, em vez de aumentar, a sinalização pelo receptor de célula T. A importância do CTLA-4 na regulação da respostas das células T é demonstrada pelo fenótipo do camundongo deficiente em CTLA-4, que morre ainda jovem devido à proliferação descontrolada das células T.

A via de sinalização inibitória induzida pelo CTLA-4 é mediada por uma sequência de aminoácidos distintas chamada de **motivo inibidor com base nos imunorreceptores de tirosina (ITIM)** na cauda citoplasmática da proteína. Neste motivo, um grande resíduo hidrofóbico, como isoleucina (I) ou valina (V), ocorrem dois resíduos antes da tirosina (Y), seguido por dois aminoácidos e uma leucina (L) formando a sequência de aminoácido ...[I/V]YXX[L/I]... (Figura 6.29).

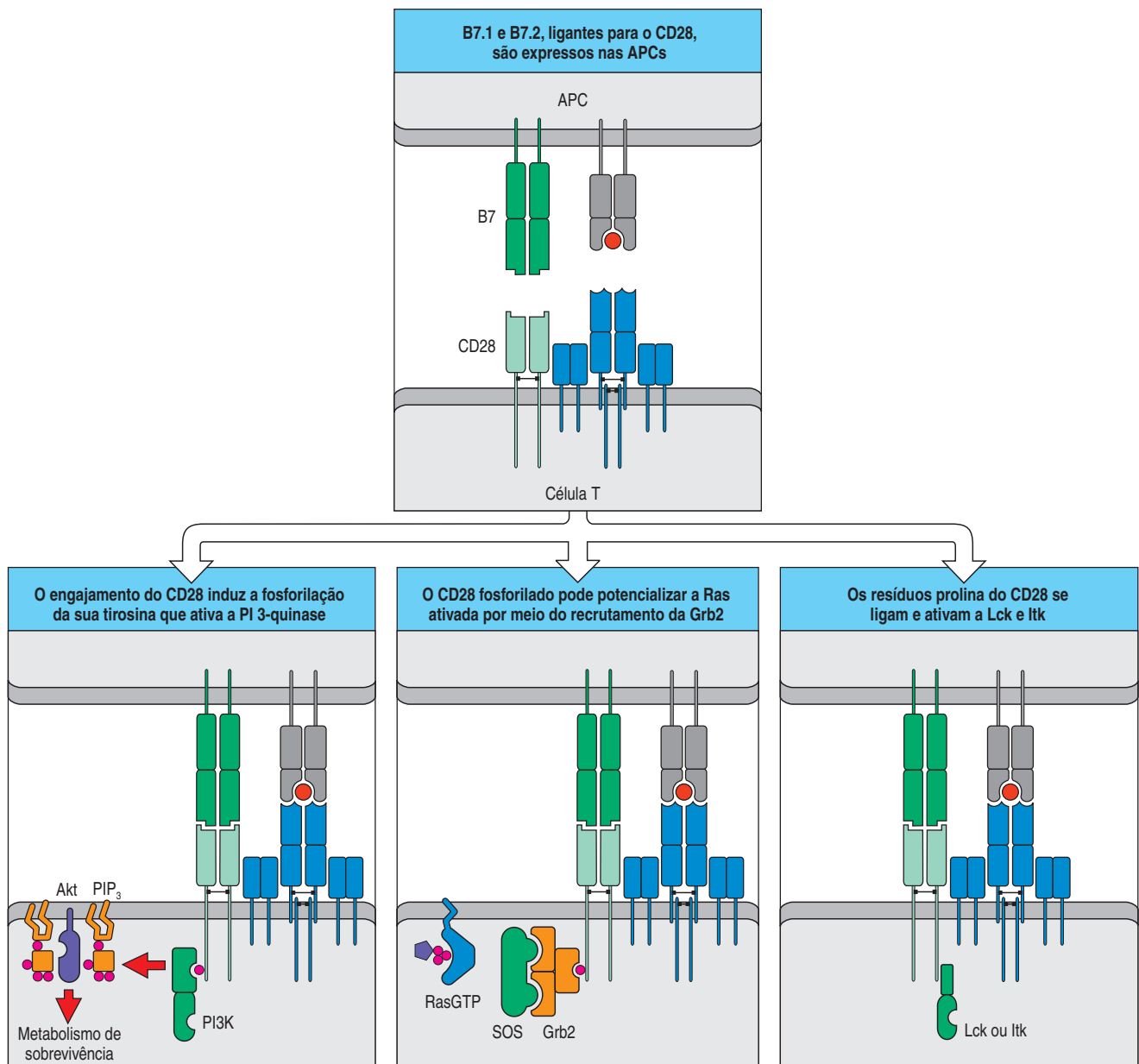
Quando a tirosina é fosforilada, um ITIM pode recrutar uma entre duas fosfatases inibitórias, denominadas **SHP** (SH2 contendo uma fosfatase, *SH2-containing phosphatase*) e **SHIP** (SH2 contendo um inositol fosfato, *SH2-containing inositol phosphatase*), por meio de seus domínios SH2. A SHP é uma proteína tirosina fosfatase e remove grupos fosfatos adicionados pelas tirosinas quinases. A SHIP é uma inositol fosfatase e remove o fosfato do PIP₃, formando o PIP₂, deste modo, revertendo o recrutamento de proteínas, como a quinase Tec e a Akt, para a membrana celular.

A PD-1 é induzida transitoriamente nas células T ativadas, células B e células mieloides. Ela se liga a dois ligantes, ambos membros da família B7 chamada de **PD-L1** (ligante de morte programada-1, B7-H1) e **PD-L2** (ligante de morte programada-2, B7-DC). A PD-L1 é expressa constitutivamente em uma variedade de células, ao passo que a expressão da PD-L2 é induzida por uma célula apresentadora de antígeno durante uma inflamação. Como a própria PD-L1 é expressa constitutivamente, a regulação da expressão da PD-1 pode ter um papel importante no controle da resposta pela célula T. Por exemplo, a sinalização da citocina inflamatória pode suprimir a

expressão da PD-1, aumentando a resposta pela célula T. Camundongos deficientes para a PD-1 desenvolvem gradualmente autoimunidade, presumidamente devido à incapacidade para regular a ativação das células T. Em infecções crônicas, a expressão de PD-1 reduz a atividade efetora das células T. Isso auxilia a limitar o dano potencial das células que se encontram próximas, às custas da eliminação do patógeno. A PD-1 possui dois domínios citoplasmáticos ITIMs que se tornam fosforilados após seu comprometimento com o ligante e pode recrutar o SHP e o SHIP. A BTLA é expressa nas células T e células B ativadas. Como ocorre com a PD-1 e a CTLA-4, os sinais da BTLA por meio dos ITAMs recrutam a SHP. Ao contrário de outros membros da família do CD28, a BTLA não interage com o ligante B7, porém se liga a um membro da família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF) chamado de molécula de entrada do vírus herpes (HVEM), que está altamente expresso nas células T em repouso e nas células dendríticas imaturas.

Outros tipos estruturais de receptores das células B e T também contêm ITAMs e podem inibir a ativação celular quando ligados juntamente com os receptores de antígeno. Um exemplo é o receptor **FcγRIIB-1** das células B, os quais ligam

Figura 6.28 A proteína coestimuladora, CD28, transduz vários sinais diferentes. Os ligantes para o CD28, denominados B7.1 e B7.2, somente são expressos nas células apresentadoras de antígenos especializadas (APCs), tal como as células dendríticas. O engajamento do CD28 induz a fosforilação da tirosina, que ativa a PI 3-quinase (PI3K), com a subsequente produção de PIP_3 e ativação da proteína quinase Akt. A Akt ativada aumenta a sobrevivência celular e regula positivamente o metabolismo celular. A tirosina fosforilada também pode potencializar o recrutamento do adaptador Grb2. O Grb2 se liga ao SOS, estimulando a ativação da Ras ou de outra molécula denominada Vav, uma ativadora do citoesqueleto de actina. Finalmente, o motivo prolina no domínio citoplasmático pode ligar-se e estimular a atividade de tirosina quinase da Lck e Itk.



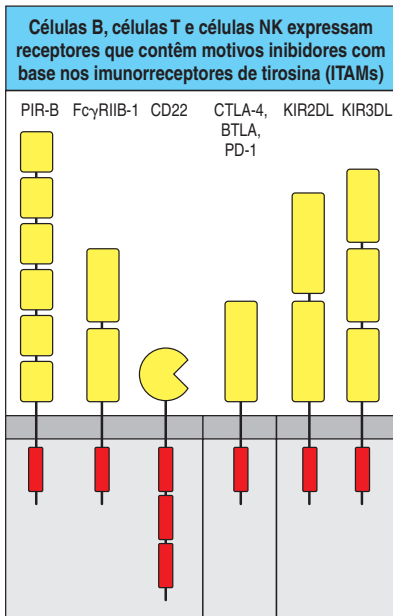


Figura 6.29 Alguns receptores de superfície celular de linfócitos contêm motivos envolvidos na inibição da ativação. Diversos receptores que transduzem sinais que inibem a ativação de linfócitos ou células NK contêm um motivo chamado ITIM (motivo inibidor com base nos imunorreceptores de tirosina) em sua cauda citoplasmática. Os ITIMs se ligam a várias fosfatases que, quando ativadas, inibem os sinais derivados dos receptores contendo ITAM.

a região Fc da IgG. Há muito tempo se sabe que a ativação de células B virgens em resposta do antígeno pode ser inibida por anticorpos IgG solúveis que reconhecem o mesmo antígeno e, portanto, o coligante do receptor de célula B com este receptor Fc. O ITIM FcγRIIB-1 recruta o SHIP para um complexo com o receptor de célula B para bloquear a ação da PI 3-quinase. Um outro receptor inibidor das células B é a proteína transmembrana **CD22**, que contém um ITIM que interage com o SHP.

O motivo ITIM também é um importante motivo na sinalização pelo receptor das células NK que inibe a atividade matadora destas células (ver Seção 2-30). Esses receptores inibidores reconhecem a molécula do MHC de classe I e transmitem sinais que inibem a liberação de grânulos citotóxicos quando as células NK reconhecem células saudáveis não-infectadas (ver Seção 2-31).

Deste modo, a sinalização por meio dos receptores contendo ITAMs e ITIMs pode controlar precisamente a intensidade e a natureza do sinal final recebido pela célula. Em alguns casos, um receptor contendo um ITIM pode bloquear completamente a sinalização de receptores de ativação.

Resumo

Os receptores de antígenos na superfície dos linfócitos são complexos multiproteicos com componentes extracelulares ligadores de antígenos interagindo com receptores acessórios que são responsáveis pela sinalização a partir do receptor. A sinalização por muitos receptores imunologicamente importantes são mediados por um motivo de sinalização contendo uma tirosina conhecida como ITAM. A ativação dos receptores pelo antígeno resulta na fosforilação do ITAM pelas quinases da família Src. O ITAM fosforilado em seguida recruta uma outra tirosina quinase conhecida como ZAP-70, nas células T, e Sky, nas células B. A ativação da ZAP-70 e Sky resulta na fosforilação do arcabouço chamado de LAT e SLP-76, nas células T, e BLNK, nas células B. A proteína de sinalização mais importante, recrutada e ativada por esses arcabouços fosforilados, é a fosfolipase C-γ que, quando ativada, gera o inositol trifosfato (IP₃) e o diacilglicerol (DAG). O IP₃ tem um importante papel na indução de mudanças nas concentrações de cálcio intracelular, ao passo que o DAG está envolvido na ativação da proteína quinase C-θ e da proteína G pequena Ras. Essas vias, em última instância, resultam na ativação de três fatores de transcrição, AP-1, NFAT e NFκB, que juntos estimulam a transcrição da citocina IL-2, a qual é essencial para a proliferação e posterior diferenciação do linfócito ativado. Um importante sistema de sinalização secundário é fornecido pela família de proteínas coestimuladoras CD28, que liga os membros da família de proteínas B7. A ativação dos membros da família CD28 é importante para assegurar a ativação das células T por alvos celulares apropriados. Os membros inibidores destas e de outras famílias de receptores contêm motivos inibidores conhecidos como ITIMs que atuam para atenuar ou bloquear completamente a ativação do receptor. A regulação da expressão dos receptores inibidores e de ativação e seus ligantes proporciona um nível sofisticado de controle da resposta imune que está apenas começando a ser compreendido.

Outros receptores e vias de sinalização

Os linfócitos são normalmente estudados em termos de sua resposta ao antígeno. Entretanto, eles e outras células do sistema imune possuem muitos outros receptores que os faça ciente de acontecimentos ocorrendo ambos na sua vizinhança imediata e em locais distantes. Na próxima seção, focaremos o mecanismo de transdução de sinal por meio de quatro classes de receptores: os receptores de citocina, os receptores de morte, os receptores semelhantes ao Toll (TLRs) e os receptores de quimiocinas.

6-21 As citocinas ativam tipicamente uma rápida via de sinalização que finaliza no núcleo

Uma de muitas vias nas quais as células do sistema imune se comunicam entre si e com outras células do organismo é por meio de uma classe de pequenas proteínas secretadas conhecidas como citocinas, algumas das quais foram apresentadas no Capítulo 2. Elas são normalmente secretadas em resposta a um estímulo extracelular e podem agir nas células que as produzem, em outras células da vizinhança ou em células distantes após serem levadas pelo sangue ou fluidos dos tecidos. As citocinas afetam o comportamento celular por uma de várias maneiras e, como veremos nos próximos capítulos, elas desempenham um papel fundamental no controle do crescimento, do desenvolvimento, da diferenciação funcional e da ativação dos linfócitos e outros leucócitos. As citocinas secretadas pelas células T efetoras e ativadas são críticas para a função destas células no sistema imune. As citocinas produzem respostas imediatas nas células por elas afetadas, e suas propriedades sinalizadoras refletem isso. Seus receptores ativam de modo particular vias de sinalização diretas com rápidos efeitos na expressão gênica no núcleo.

6-22 Os receptores de citocina formam dímeros ou trímeros durante a ligação do ligante

Uma grande classe estruturalmente relacionada de receptores de citocinas, a família de receptores hemopoeitina, são receptores associados à tirosina quinase que formam dímeros quando suas citocinas se ligam ao ligante. Como no agrupamento do receptor de antígeno, esta dimerização inicia uma sinalização intracelular a partir da tirosina quinase associada ao domínio citoplasmático do receptor. Em alguns tipos de receptores de citocinas, o dímero é composto de duas subunidades idênticas, em outros, ele possui duas subunidades diferentes. Uma característica importante na sinalização da citocina é a ocorrência de uma grande diversidade de combinações de diferentes receptores. A grande diversidade de receptores utilizado na sinalização das citocinas estão descritos em detalhes no Capítulo 8 (ver Figura 8.35).

A segunda classe de receptores de citocinas inclui aqueles para citocinas da família do TNF. Estes são estruturalmente não-relacionados aos receptores descritos, mas também têm de sofrer agregação para serem ativados. As citocinas desta família, como o TNF- α e a linfotóxina, atuam como trímeros, e a ligação ao ligante induz a agregação de três subunidades idênticas de receptores. Algumas citocinas da família do TNF não são secretadas, porém são proteínas transmembrana ou proteínas que permanecem associadas à superfície celular.

6-23 Os receptores de citocinas estão associados à família da tirosina quinase JAK que ativa os fatores de transcrição STAT

A cadeia de sinalização da família hemopoeitina de receptores de citocinas não está associada covalentemente à proteína tirosina quinase da **família das quinase Janus (JAK)** – assim chamadas por terem dois domínios em *tandem* semelhantes às quinases, assemelhando-se à figura de duas cabeças da mitologia romana, o deus Janus. Há quatro membros da família JAK: Jak1, Jak2, Jak3 e Tyk2. Como camundongos deficientes para membros da família JAK apresentam diferentes fenótipos, cada quinase deve ter uma função distinta. Presumivelmente, o uso de diferentes combinações de JAKs por diferentes receptores de citocina possibilita diversas respostas sinalizadoras.

A dimerização ou o agrupamento das cadeias sinalizadoras permite que as JAKs fosforilem cruzadamente uma à outra, estimulando sua atividade quinase. Então, as JAKs ativadas fosforilam seus receptores associados nos resíduos específicos de tirosina para gerar os sítios de ligação para as proteínas com os domínios SH2 (Figura 6.30). Alguns dos sítios de tirosina fosforilados recrutam os fatores de transcrição latentes conhecidos como **transdutores de sinais e ativadores de transcrição (STATs)**.

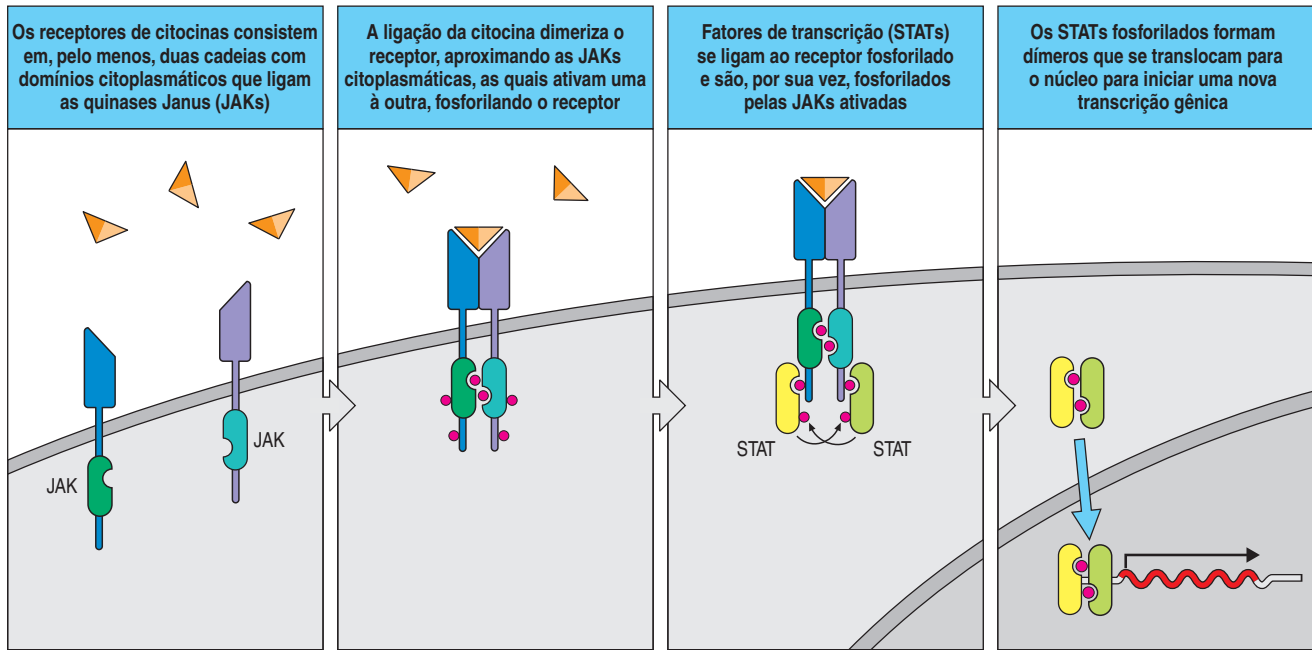


Figura 6.30 Muitos receptores de citocinas sinalizam por uma via rápida usando quinases associadas ao receptor para ativar fatores de transcrição específicos. Muitas citocinas atuam via receptores que são associados a quinases citoplasmáticas Janus (JAKs). O receptor consiste em pelo menos duas cadeias, cada uma associada a uma JAK específica (primeiro quadro). A ligação de ligantes diméricos dimeriza as cadeias do receptor, agregando as JAKs, as quais podem transativar umas às outras, subsequentemente fosforilando tirosinas nas caudas do receptor (segundo quadro). Os membros da família STAT (*signal transducers and activators of transcription*) de proteínas se ligam aos receptores fosforilados e são eles próprios fosforilados pelas JAKs (terceiro quadro). Após a fosforilação, as proteínas STAT dimerizam por meio da ligação de resíduos de fosfotirosina nos bolsos SH2 e vão rapidamente para o núcleo (último quadro), onde elas podem ligar-se e ativar a transcrição de uma variedade de genes importantes para a imunidade adaptativa.

Existem sete STATs (1-5, 6a e 6b). A especificidade de uma determinada STAT para um receptor específico é determinada pelo reconhecimento da sequência distinta de fosfotirosina no receptor ativado pelo domínio SH2 do STAT. O recrutamento de um STAT ao receptor ativado leva o STAT para as proximidades de uma JAK ativada, que então o fosforila. Isto leva a uma mudança conformacional no STAT que possibilita que ele se ligue a outro STAT para formar um dímero. Os STATs podem formar homodímeros ou heterodímeros. Os dímeros fosforilados do STAT nessas circunstâncias agora se dissociam do receptor e entram no núcleo, onde atuam como fatores de transcrição para iniciar a expressão de genes selecionados. Esses genes regulados pelo STAT incluem genes que contribuem para o crescimento e a diferenciação de determinadas subpopulações de linfócitos. Um exemplo de transcrição mediada pelo STAT é o STAT4, essencial para o desenvolvimento das células T_H1 ; por sua vez, o STAT6 é necessário para o desenvolvimento das células T_H2 .

Os STATs são ativados não apenas pelos receptores de citocinas, mas também por alguns outros tipos de receptores expressos nas células do sistema imune. Além do mais, a transcrição mediada pelo STAT não é a única via que pode ser iniciada pelos receptores de citocinas. Os receptores de citocinas podem, por exemplo, ativar a via da quinase MAP-Ras e a via da fosfatidilinositol. É relativamente pouco conhecido como os receptores de citocina ativam essas vias, mas é possível que a habilidade de citocinas relacionadas para induzir respostas por meio de vias biológicas distintas possa resultar da ativação seletiva de diferentes combinações de múltiplas vias de sinalização possíveis.

6-24 A sinalização da citocina é finalizada por um mecanismo retroativo negativo

Como as citocinas têm tantos efeitos poderosos, a ativação da via de sinalização deve ser rigidamente controlada; a perda do controle pode levar a efeitos patológicos significativos. Vários mecanismos inibidores específicos de citocinas asseguram que a via de sinalização de citocina pode ser eficientemente terminada. Como a sinalização dos receptores de citocinas depende da fosforilação da tirosina, a desfosforilação do complexo do receptor pela tirosina fosfatase é um

importante meio para a finalização. Várias tirosinas fosfatases têm sido envolvidas na desfosforilação dos receptores das citocinas JAKs e STATs; estes incluem o SHP, o CD45 e a fosfatase de célula T (TCPTP).

A sinalização da citocina também pode ser terminada por um processo retroativo negativo envolvendo inibidores específicos que são induzidos pela ativação da citocina. Uma classe desses inibidores contém as proteínas SOCS, as quais finalizam a sinalização de várias vias, inclusive promovendo a ubiquitinação e a subsequente degradação dos receptores JAKs e STATs. Outra classe de proteínas inibidoras consiste em inibidores proteicos da proteína STAT ativada (proteínas PIAS), que também parecem estar envolvidos na promoção da degradação dos receptores e dos componentes da via.

6-25 Os receptores que induzem a apoptose ativam proteases intracelulares especializadas chamadas de caspases

A **morte celular programada** ou **apoptose** (ver Seção 1-14) é um processo normal crucial para o próprio desenvolvimento e funcionamento do sistema imune. Em particular, tem um papel importante na terminação das respostas imunes por livrar-se das células que não são mais necessárias após a eliminação de uma infecção. Também tem um papel-chave no desenvolvimento do linfócito na remoção dos linfócitos que falham no desenvolvimento para gerar receptores de antígenos funcionais (ver Capítulo 4) ou que possa potencialmente produzir receptores autorreativos, como discutido no Capítulo 7. A apoptose é um processo regulado que é induzido por sinais extracelulares específicos (ou, em alguns casos, pela ausência de sinais necessários para a sobrevivência) e procede por uma série de eventos celulares que incluem a formação de vesículas na membrana plasmática, a mudança na distribuição dos lipídios na membrana e a fragmentação enzimática do DNA cromossomal.

Duas vias gerais estão envolvidas na sinalização de morte celular. Uma – a chamada **via extrínseca da apoptose** – é mediada pela ativação da assim chamada **receptores de morte** pelos ligantes extracelulares. A outra via é conhecida como a via **intrínseca** ou **via mitocondrial da apoptose** e medeia a apoptose em resposta a estímulos nocivos, incluindo irradiação ultravioleta, drogas quimioterapêuticas, inanição, ou falta de fatores de crescimento requeridos para a sobrevivência. Comumente em ambas as vias é a ativação de proteases especializadas chamadas de cisteínas proteases específicas para ácido aspártico, chamadas de **caspases**.

Semelhante a muitas outras proteases, as caspases são sintetizadas como pró-caspases inativas, no qual o domínio catalítico está inibido por um pró-domínio adjacente. As pró-caspases são ativadas por outras caspases que clivam a proteína para liberar o pró-domínio inibitório. Existem duas classes de caspases envolvidas na via apoptótica: **caspases iniciadoras** promovem a apoptose pela clivagem e ativação de outras caspases, e as **caspases efetoras** são as únicas que iniciam as mudanças celulares associadas à apoptose. A via extrínseca usa a caspase iniciadora, caspase 8, e a via intrínseca usa a caspase 9. Ambas as vias usam as caspases 3, 6 e 7 como caspases efetoras. As caspases efetoras clivam uma variedade de proteínas que são críticas para a integridade celular e também ativam enzimas que promovem a morte da célula. Por exemplo, elas clivam e degradam proteínas nucleares, como laminina B, que é requerida para a integridade estrutural do núcleo, e ativam as endonucleases que fragmentam o DNA cromossomal.

Consideraremos primeiramente a via apoptótica conduzida a partir dos receptores de morte, visto que estes estão envolvidos em muitas funções do sistema imune. A ativação da caspase 8 é um passo crítico na via da apoptose e começa com o recrutamento deste iniciador pró-caspase ao receptor de morte ativado.

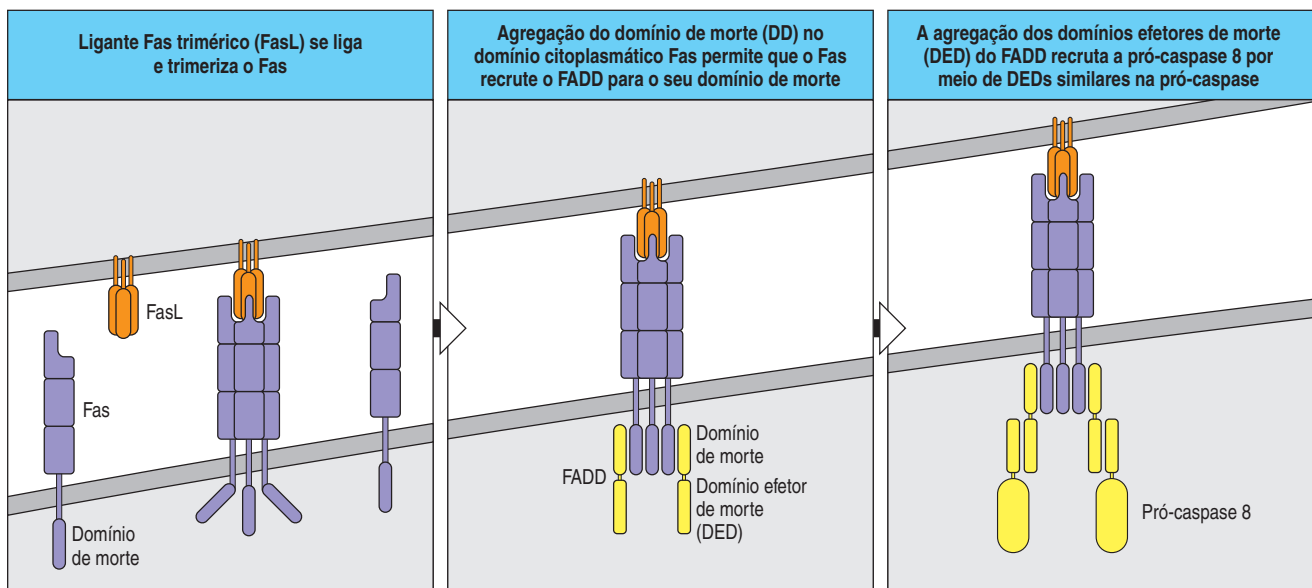
Os receptores de morte são membros da grande família de receptores TNF, porém são diferenciados de outros receptores da sua família por um domínio conservado na parte citoplasmática do receptor conhecido como **domínio de morte (DD)**.

Destes receptores de morte que são expressos nas células do sistema imune, a **Fas** (CD95) e o **TNFR-I** são os mais compreendidos. Fas e seu ligante **FasL** está amplamente expresso, não apenas no sistema imune. A célula de morte mediada pela Fas ocorre em numerosos contextos, incluindo a proteção de sítios imunologicamente privilegiados (ver Capítulo 11) e a regulação e terminação das respostas imunes (ver Capítulo 8). A via de sinalização resultante a partir do estímulo da Fas pelo ligante FasL é mostrado na Figura 6.31.

O primeiro passo na apoptose mediada pela Fas é a ligação do ligante FasL, que resulta no seu agrupamento. Domínios de morte ligam-se especificamente em outros domínios de morte, e, no agrupamento, o domínio de morte Fas recruta proteínas adaptadoras que contêm ambos: um domínio de morte e um domínio adicional que possa ligar uma pró-caspase (ver Figura 6.31). Cada tipo de receptor recruta um adaptador específico; com a Fas ele é chamado de FADD (Fas associada via domínio de morte). Além do mais, para o domínio de morte, a FADD contém um domínio conhecido como domínio efetor de morte (DED), que permite FADD recrutar o iniciador, caspase, pró-caspase 8, diretamente via interação com um domínio similar na enzima. A alta concentração local da caspase 8 ao redor do receptor permite que ele se clive, resultando na sua autoativação. Uma vez ativado, o iniciador caspase, pró-caspase 8, é liberado do complexo do receptor e pode ativar as caspases efetoras seguintes.

Uma via similar, porém distinta, é usada pelo TNFR-I quando estimulado pelo seu ligante TNF- α . Em algumas células, a sinalização TNF-I provoca apoptose; em outras células, a sinalização TNFR-I provoca a indução de genes de resposta pró-inflamatória. Ainda não se sabe o que determina em ser apoptose ou um novo gene transcrito ativado. A hipótese atual sugere que as duas diferentes respostas são reguladas por dois complexos de sinalização diferentes que pode ser reunido pela TNFR-I. Em ambos os casos, o receptor primeiramente recruta um adaptador chamado TRADD, e em seguida as vias divergem. Quando TRADD se liga à FADD, a via procede para a apoptose, como na Figura 6.32. Em outras condições, entretanto, a TRADD recruta uma quinase serina/treonina chamada de RIP (proteína de interação com receptores) e um adaptador chamado TRAF-2 (fator-2 associado ao receptor TNF). Usando uma via que ainda não é conhecida, a RIP medeia a ativação do NF κ B através da ativação do IKK. O TRAF-2 estimula a via de sinalização quinase MAP que resulta na ativação da JNK e a transcrição do fator Jun, um componente do complexo da AP-1 (ver Figura 6.20).

Figura 6.31 A ligação do ligante Fas ao Fas inicia uma via extrínseca de apoptose. O receptor de superfície celular Fas contém um domínio chamado de domínio de morte em sua cauda citoplasmática. Quando o ligante Fas (FasL) se liga ao Fas, este trimeriza o receptor (primeiro quadro). A proteína adaptadora FADD (também conhecida como MORT-1) também contém um domínio de morte e pode ligar-se aos domínios de morte Fas agregados (segundo quadro). O FADD também contém um domínio chamado de domínio efetor de morte (DED) que permite que ele recrute uma protease caspase 8 (que também contém um domínio DED) (terceiro quadro). A agregação da caspase 8 se autoativa, liberando uma caspase ativa para o citoplasma (não mostrado).



6-26 A via intrínseca da apoptose é mediada pela liberação do citocromo *c* mitocondrial

A apoptose pela via intrínseca é provocada quando a célula é estressada pela exposição de estímulos nocivos, ou não recebem o sinal extracelular requerido para a sobrevivência da célula. O passo crítico é a liberação do citocromo *c* a partir da mitocôndria, que provoca a ativação das caspases. Uma vez no citoplasma, o citocromo *c* liga-se a uma proteína chamada de Apaf-1 (fator de ativação da protease apoptótica 1) estimulando a sua oligomerização. O oligômero do Apaf-1 em seguida recruta uma caspase iniciadora, a pró-caspase 9. A agregação da caspase 9 permite sua autoclivagem, e a libera para estimular a ativação das caspases efetoras como na via do receptor de morte (Figura 6.33).

A liberação do citocromo *c* é controlado pelas interações entre membros das proteínas da família Bcl-2. As proteínas da **família Bcl-2** são definidas pela presença de um ou mais domínios homólogos Bcl-2 (BH) e podem dividir-se em dois grupos gerais: membros que promovem a apoptose e membros que a inibem (Figura 6.34). Alguns membros da família Bcl-2 pró-apoptótico, como Bax, Bak e Bok (referidos como os executores), ligam-se na membrana da mitocôndria e podem causar a liberação direta do citocromo *c*. Ainda não se sabe como eles fazem isso, mas sabe-se que podem formar poros na membrana.

Os membros da família Bcl-2 antiapoptótica são induzidos pelo estímulo que promovem a sobrevivência da célula. A mais conhecida das proteínas antiapoptóticas é a própria Bcl-2. O gene *Bcl-2* foi primeiramente identificado como um oncogene do linfoma de célula B, e sua alta expressão em tumores resulta em uma maior resistência ao estímulo apoptótico, sendo, dessa forma, bem mais possível de progredir para um câncer invasor e difícil de matar. Outros membros da família inibitória incluem a Bcl-X_L e a Bcl-W. As proteínas antiapoptóticas funcionam pela ligação com a membrana da mitocôndria para bloquear a liberação do citocromo *c*. O mecanismo preciso da inibição ainda não está esclarecido, porém pode funcionar bloqueando diretamente a função dos membros da família pró-apoptótica.

Uma segunda família dos membros da família pró-apoptótica Bcl-2 são os sentinelas e são ativados pelos estímulos apoptóticos. Uma vez ativados, essas proteínas, que incluem a Bad, a Bid e a PUMA, podem também agir para bloquear a atividade da proteína antiapoptótica ou agir diretamente para estimular a atividade de proteína pró-apoptótica executora.

6-27 Os microrganismos e seus produtos influenciam a via dos receptores semelhantes ao Toll para ativar o NF-κB

Os 10 receptores semelhantes ao Toll (TRLs) no homem (11 em camundongos) são uma classe de receptores de reconhecimento de padrões que atuam na imunidade inata. O ligante que eles ligam e seus papéis na imunidade inata foram discutidos em detalhes no Capítulo 2. Estruturalmente, os TLRs são proteínas transmembrana de passagem única caracterizadas por múltiplas cópias de um motivo rico em leucina no seu domínio extracelular e um motivo compartilhado chamado de TIR (para receptor Toll de IL-1) no domínio citoplasmático. Esses motivos estão presentes também no receptor para a citocina IL-1, sugerindo que o TLRs e o receptor de IL-1 usam uma via de sinalização similar.

A sinalização do TLR induz uma ampla gama de respostas que regula a produção de citocinas inflamatórias, fatores quimiotáticos, produtos antimicrobianos (ver Capítulo 2). Muitas proteínas de sinalização diferentes são induzidas pela ativação do TLR, incluindo várias quinase MAP e PI 3-quinase. A mais importante via de sinalização conduzida a partir da TLR, entretanto, é a ativação do NF-κB, e essa via é iniciada pelo domínio TIR. Esta via é altamente conservada em organismos multicelulares e desse modo representa uma via muito antiga envolvida na defesa contra a infecção.

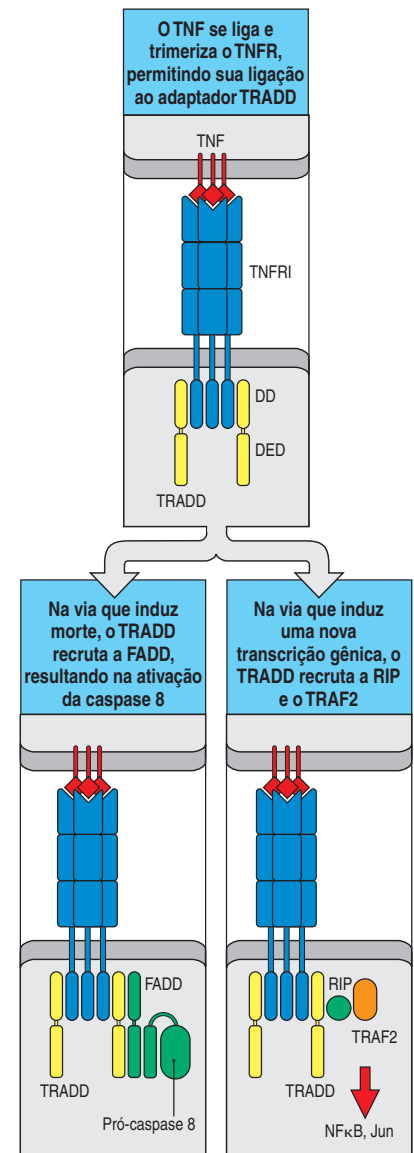
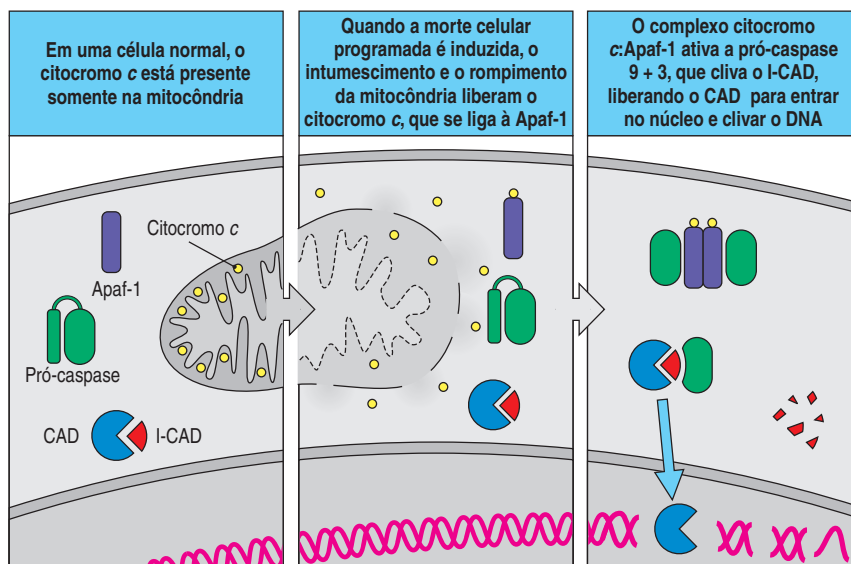


Figura 6.32 Sinalização pelo receptor de TNF, o TNFR-I. Como o Fas, o TNFR-I contém um domínio citoplasmático de morte (DD), que recruta o adaptador TRADD, que também contém um domínio de morte. O TRADD pode reunir dois diferentes complexos de sinalização. Por uma interação DD-DD, o TRADD pode recrutar o FADD, resultando na ativação da caspase 8 e apoptose (quadro inferior, à esquerda; ver também a Figura 6.31). Em uma segunda via, o TRADD também pode recrutar uma quinase serina/treonina, denominada RIP, e uma proteína adaptadora denominada TRAF-2. A RIP ativa a IKK, resultando na ativação do NF-κB. A TRAF-2 estimula a via de sinalização JNK, resultando na fosforilação da Jun. Ainda não se sabe como a via é escolhida em detrimento da outra.

Figura 6.33 Na via intrínseca, a liberação do citocromo *c* a partir da mitocôndria induz a morte celular programada. Em células normais, o citocromo *c* está confinado à mitocôndria (primeiro quadro). No entanto, durante a estimulação da via intrínseca, o intumescimento da mitocôndria permite que o citocromo *c* se disperse no citoplasma (segundo quadro). Ali ele interage com a proteína Apaf-1, formando um complexo citocromo *c*:Apaf-1 que recruta a pró-caspase 9. A agregação da pró-caspase 9 faz com que ela se torne ativa, clivando as caspases seguintes, como a caspase 3, resultando na ativação de enzimas, como a I-CAD, que pode clivar o DNA (terceiro quadro).



Semelhantemente aos domínios de morte, os domínios TIR ligam outros domínios TIR. O ligante liga-se ao receptor TIR, induzindo uma mudança conformacional que permite que o seu domínio intracelular ligue uma proteína adaptadora que também contém um domínio TIR. Existem cinco adaptadores TIR identificados, o mais conhecido deles é o MyD88 (fator 88 de diferenciação mielóide). As muitas diferenças na sinalização entre os diferentes TLRs podem ser atribuídas ao uso de adaptadores diferentes.

Ilustraremos aqui a via de sinalização usada pelo TLR-4, que é o receptor de lipossacarídeos de bactéria (LPS) nos macrófagos, nos neutrófilos e nas células dendríticas. O LPS liga-se primeiramente a uma proteína ligada ao LPS circulante (LBP), que permite a sua ligação à proteína de superfície celular CD14 (Figura 6.35). O CD14 quando ligado ao seu ligante interage com o TLR-4. O TLR-4 medeia duas vias de sinalização conhecidas, a via dependente do MyD88 e a via independente do MyD88. Na via dependente do MyD88, o TLR-4 recruta diretamente o MyD88 da cauda citoplasmática. Este adaptador possui um domínio TIR em uma extremidade, através do qual ele se liga o receptor, e um domínio de morte na outra extremidade. Após ligar-se ao receptor, o domínio de morte MyD88 recruta e ativa uma proteína serina/treonina quinase conhecida como receptor de IL-1 associada à quinase (IRAK), que também possui um domínio de morte. A IRAK ativada então se liga ao adaptador TRAF-6. O TRAF-6 ativa uma MAPKKK chamada de TAK1, e a TAK1 fosforila e ativa o complexo IKK. Como discutido na Seção 6-16, o IKK libera NF- κ B do seu inibidor I κ B, de modo que ele pode deslocar-se para o núcleo. Além disso, a TAK1 também estimula a ativação da JNK e uma outra classe de quinases MAP chamadas de família p38.

O TLR-4 também pode sinalizar por meio da via independente do MyD88 para estimular a produção da proteína antiviral interferon (INF)- β (ver Seção 2-29). Como ilustrado na Figura 6.36, o TLR-4 pode recrutar outro domínio TRI contendo um

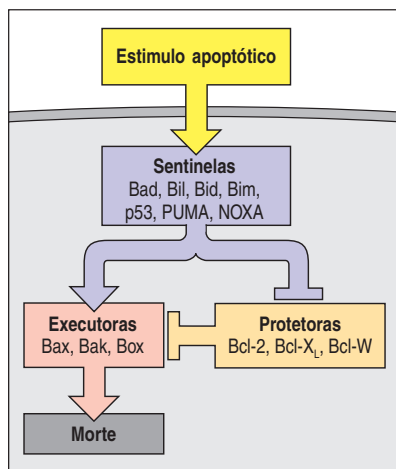


Figura 6.34 Esquema geral da regulação da via intrínseca pelas proteínas da família Bcl-2. Estímulos apoptóticos extracelulares ativam um grupo de proteínas pró-apoptóticas (sentinelas). As proteínas sentinelas podem atuar bloqueando a proteção fornecida pelas proteínas de sobrevivência, proteínas protetoras ou ativar diretamente a proteína executora pró-apopto-

se. Nas células de mamíferos, a apoptose é mediada pelas proteínas executoras Bax, Bak e Bok. Em células normais, estas proteínas são impedidas de atuar pela presença de proteínas protetoras (Bcl-2, Bcl-XL e Bcl-W). A liberação das proteínas executoras ativadas causa a liberação do citocromo *c* e subsequente morte celular, como é mostrado na Figura 6.33.

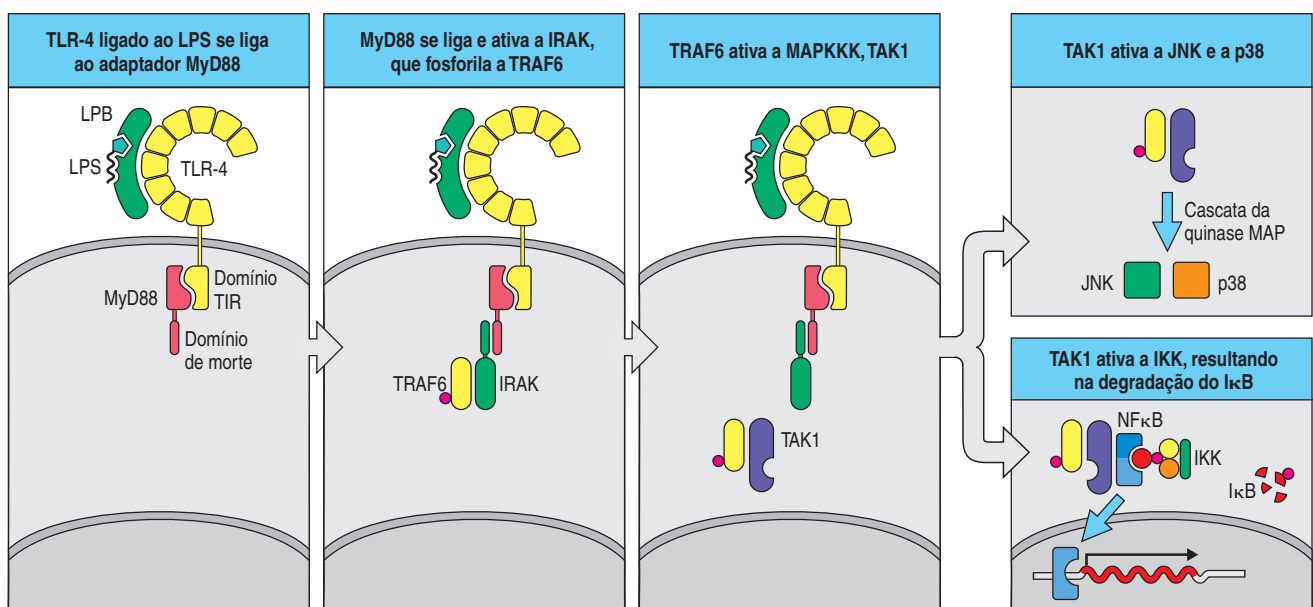
adaptador chamado TRIF. Semelhante ao MyD88, o TRIF ativado pode ligar-se ao TRAF-6 para ativar o NF- κ B. Ao contrário do MyD88, o TRIF também pode ligar-se a uma quinase rara chamada de IKK ϵ e TBK1. Essas quinases ativam fatores de transcrição chamados de IRFs (fatores regulatórios de interferon) que estão envolvidos na estimulação da transcrição de interferon (INF)- β . Desse modo, o adaptador TRIF permite à sinalização do TLR-4 induzir a produção de IFN- β além da ativação do NF- κ B.

6-28 Peptídeos bacterianos, mediadores da resposta inflamatória e quimiocinas sinalizam através dos membros da família de receptores acoplados à proteína G

Outra maneira na qual as células do sistema imune inato são capazes de detectar a presença de infecções é pela ligação de peptídeos bacterianos contendo uma *N*-formilmetionina, ou fMet, um aminoácido modificado que não está presente exclusivamente em procariotos. O receptor que reconhece este peptídeo é conhecido como o receptor fMet-Leu-Phe (fMLP), devido a um tripeptídeo para o qual possui uma alta afinidade, embora não seja restrito a ligar-se somente a esse tripeptídeo. O receptor fMLP pertence a uma antiga família largamente distribuída de receptores que tem sete segmentos prolongados na membrana; o membro melhor caracterizado dessa família são os fotorreceptores rodopsina e bacteriorodopsina. No sistema imune, membros da família desses receptores têm regras essenciais diferentes; o receptor para a anafilatoxina (ver Seção 2-20) e para as quimiocinas (ver Seção 2-24) pertence a essa família.

Todos os receptores dessa família usam o mesmo mecanismo de sinalização, a ligação do ligante ativa um membro de uma classe de proteínas ligadoras de GTP chamadas de **proteínas G**. Estes são algumas vezes chamados de “proteínas G heterodiméricas” – fazendo distinção às provenientes da família das GTPases “pequenas” simbolizadas pelas Ras – porque cada um é composto por três subunidades: G α , G β e G γ . A subunidade G α é similar à única subunidade da GTPase pequena e trabalha na mesma rota, esta ativa quando a GTP está ligada e inativa quando o GDP está ligado. Aproximadamente 20 diferentes proteínas G heterotriméricas são conhecidas, cada uma interagindo com diferentes receptores de superfície celular,

Figura 6.35 Os receptores semelhantes ao Toll ativam o NF- κ B. Os receptores semelhantes ao Toll (TLRs) ativam o NF- κ B por uma via que é diferente, em seus estágios iniciais, daquela dos receptores de antígeno ou receptores de TNF. O TLRs sinaliza por meio de um domínio em sua cauda citoplasmática denominado domínio TIR, que recruta uma família de proteínas adaptadoras que também possui um domínio TIR. O mais estudado destes adaptadores é o MyD88. Além de seu domínio TIR, o MyD88 contém um domínio de morte (DD), por meio do qual ativa e recruta a quinase serina/treonina IRAK. A IRAK ativada recruta o adaptador TRAF-6, que estimula a ativação da TAK1, uma MAPKKK. A TAK1 estimula a ativação da IKK, resultando na destruição do I κ B e ativação do NF- κ B. A TAK1 também estimula a ativação das quinases MAP, JNK e p38.



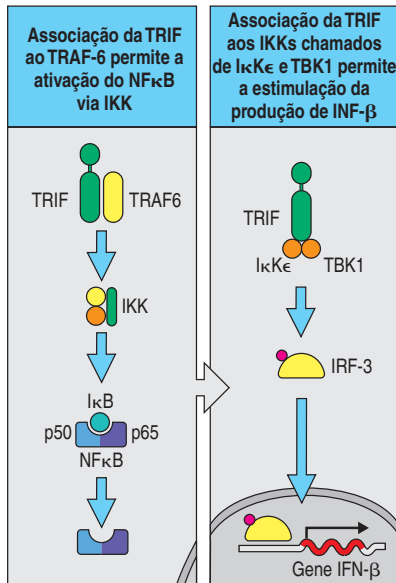


Figura 6.36 A sinalização independente da MyD88 a partir dos TLRs é mediada pelo TRIF. O TLR-4 também sinaliza pelo que chamamos via de sinalização independente de MyD88. Nesta via, uma proteína adaptadora contendo um domínio TIR, denominada TRIF, é recrutada para o receptor no lugar da MyD88. O TRIF pode ligar-

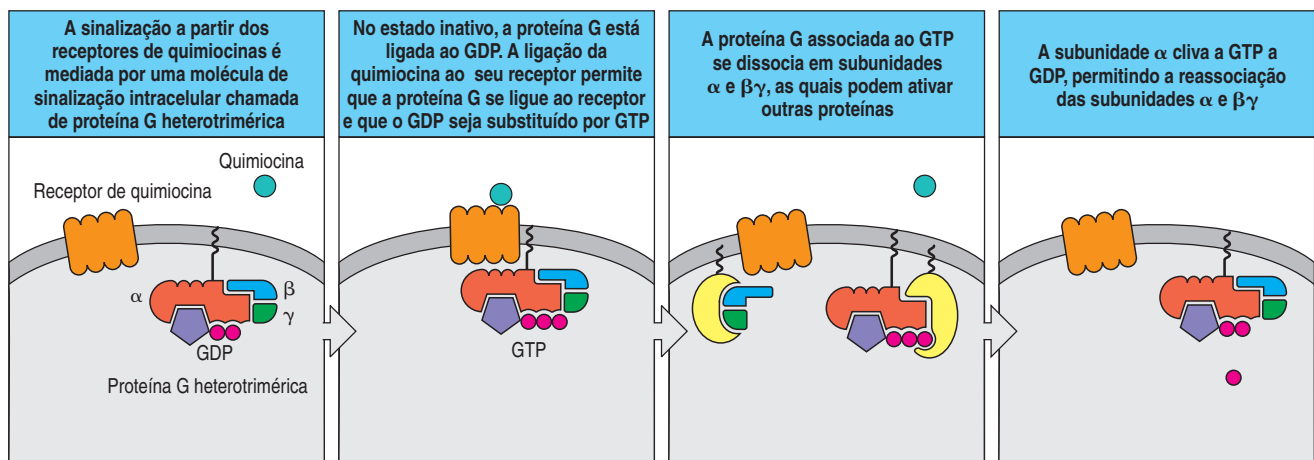
-se diretamente ao TRAF-6 e, portanto, pode estimular a ativação do NF-κB. O TRIF também pode ativar duas quinases serina/treonina chamadas de IκKε e TBK1. A ativação dessas quinases estimula o fator regulador de interferon (IRF), um fator de transcrição que estimula a transcrição do gene para o interferon (INF)-β.

transmitindo sinais para diferentes vias intracelulares. No estado latente, a proteína G está inativa, não associada ao receptor, e possui uma molécula de GDP ligada à subunidade α. Quando o receptor se liga ao seu ligante, uma mudança conformacional no receptor permite sua ligação à proteína G, que resulta na transferência do GDP a partir da proteína G e sua reposição por GTP. A proteína G agora dissociada dentro de dois componentes, a subunidade α e um complexo de subunidade β e γ; cada um desses componentes pode interagir com outro componente celular para transmitir e amplificar o sinal. A atividade intrínseca da GTPase ativa a subunidade α resultando na hidrólise da GTP em GDP, e assim permite a reassociação da subunidade α e βγ (Figura 6.37). Uma vez que a taxa intrínseca da hidrólise da GTP pela subunidade α é relativamente baixa, a atividade da sinalização *in vivo* da proteína G heterotrimérica é regulada por uma família de proteína ativadora de GTPase conhecida como proteína RGS, que acelera a taxa de hidrólise da GTP.

Uma enzima-alvo importante para a ativação da subunidade da proteína G é a adenil ciclase, que produz o segundo mensageiro AMP cíclico, fosfolipase C, cuja ativação dá origem a IP₃ e Ca²⁺, tirosina quinase semelhante a BTK e reguladores da família Ras de proteínas G. Estes segundos mensageiros em seguida ativam uma variedade de via intracelular que afetam o metabolismo da célula, a motilidade, a expressão gênica e a divisão celular. Desse modo, a ativação da proteína G ligada aos receptores pode ter uma ampla variedade de efeitos dependendo da natureza precisa do receptor e proteínas G que reagem, assim como as diferentes rotas posteriores que são ativadas nos diferentes tipos de células.

Figura 6.37 Receptores com sete domínios transmembrana sinalizam por meio do acoplamento com proteínas heterotriméricas que ligam GTP. Receptores com sete domínios transmembrana, como os receptores de quimiocinas, sinalizam por meio das proteínas ligadoras de GTP, conhecidas como proteínas G heterotriméricas. No estado inativo, a subunidade α da proteína G está ligada ao GDP e associada a outras subunidades denominadas β e γ. Quando o ligante se

liga ao receptor, o receptor interage com o complexo da proteína G, causando a substituição GDP por GTP. Isso ativa a dissociação do complexo em duas partes: a subunidade α e a subunidade β/γ, que podem ativar outras proteínas na superfície interna da membrana celular. A resposta ativada cessa quando a atividade GTPase intrínseca da subunidade α cliva a GTP em GDP, permitindo a reassociação das subunidades α e β/γ.



Resumo

Muitos sinais diferentes governam o comportamento dos linfócitos, mas apenas alguns deles são emitidos por meio dos receptores de antígenos. O desenvolvimento, a ativação e a longevidade dos linfócitos são claramente influenciados pelo receptor de antígeno, mas estes processos também são regulados por outros sinais extracelulares. Outros sinais são emitidos por meio de outras vias. Uma via de sinalização primitiva com ação na defesa do hospedeiro faz com que, rapidamente, a partir do receptor da IL-1 ou do receptor semelhante ao Toll, iniciem a degradação da proteína inibidora I κ B e a liberação do fator de transcrição NF κ B, que pode então entrar no núcleo e ativar a transcrição de genes específicos, muitos envolvidos na imunidade inata. A maioria das citocinas sinalizam por meio de uma via expressa que liga os receptores associados a JAK quinase às proteínas de transcrição pré-formadas STAT, as quais, após fosforilação, dimerizam seus domínios SH2 e seguem para o núcleo. Os linfócitos ativados são programados para morrer quando o receptor Fas que eles expressam se liga ao ligante Fas. Este transmite o sinal de morte, que ativa a cascata de proteases que ativa a apoptose. A apoptose nos linfócitos é inibida por alguns membros da família Bcl-2 intracelular e promovida por outras. Elaborar o quadro completo dos sinais processados pelos linfócitos, como o seu desenvolvimento, a circulação, a resposta a antígeno e a morte, é uma possibilidade imensamente animadora.

Resumo do Capítulo 6

A sinalização por meio dos receptores de vários tipos é crucial para que o sistema imune seja capaz de responder adequadamente a patógenos estranhos. A importância dessas vias de sinalização é demonstrada por muitas doenças devido a sinalização errônea, as quais incluem as doenças de imunodeficiência e as doenças de autoimunidade. Características comuns a muitas vias sinalizadoras são a produção de segundos mensageiros, como o cálcio e os fosfoinosítídeos, e a ativação das tirosinas quinases serina/treonina. Um conceito importante na iniciação das vias de sinalização pró-proteínas receptoras é o recrutamento das proteínas de sinalização para a membrana plasmática e a reunião de complexos de sinalização multiproteicos. Em muitos casos, a transdução de sinais leva direta ou indiretamente à proliferação, à diferenciação e à função efetora dos linfócitos ativados. Outra função da transdução de sinais é a de mediar mudanças no citoesqueleto, importantes para as funções celulares, como a migração e a alteração da forma.

Assim, mesmo que estejamos começando a entender a circuito básico da transdução de sinal, é importante ter em mente que ainda não entendemos completamente por que essas vias são tão complexas. A complexidade das vias de sinalização pode ter papéis distintos em propriedades como a amplificação, o vigor, a diversidade e a eficiência das respostas de sinalização. Um objetivo importante para o futuro será o entendimento de como os princípios de cada via de sinalização contribui para uma determinada qualidade e sensibilidade, necessárias a respostas de sinalização específicas.

Teste seu conhecimento

- 6.1 Discuta o papel da fosfotirosina na transdução de sinais.
- 6.2 Descreva os diferentes mecanismos usados para recrutar moléculas sinalizadoras para a membrana plasmática.
- 6.3 Quais são as vantagens de usar complexos de muitas proteínas sinalizadoras para a transdução de sinais?
- 6.4 Como as proteínas G são reguladas?
- 6.5 Descreva como a fosfolipase C- γ é ativada por meio da sinalização do receptor de célula T.
- 6.6 Descreva três vias diferentes usadas pelas células do sistema imune para ativar o NF κ B.
- 6.7 Cite ao menos três diferenças entre a sinalização por meio do receptor de células T e células B.
- 6.8 Discuta por que os membros de família CD28 são reguladores tanto positivos quanto negativos da ativação das células T.
- 6.9 Compare e diferencie as vias intrínseca e extrínseca da apoptose.
- 6.10 Proponha algumas razões por que as vias de sinalização são tão complicadas.

Referências gerais

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P.: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.
 Gomperts, B., Kramer, I., Tatham, P.: *Signal Transduction*. San Diego: Elsevier, 2002.

Referências por seção

6-1 Receptores transmembrana convertem sinais extracelulares em eventos bioquímicos intracelulares

Lin, J., and Weiss, A.: **T cell receptor signalling**. *J. Cell Sci.* 2001, **114**:243–244.
 Weiss, A., and Littman, D.R.: **Signal transduction by lymphocyte antigen receptors**. *Cell* 1994, **76**:263–274.

6-2 A transdução do sinal intracelular frequentemente ocorre em um grande complexo sinalizador multiproteico

Pawson, T.: **Specificity in signal transduction: from phosphotyrosine-SH2 domain interactions to complex cellular systems**. *Cell* 2004, **116**:191–203.
 Pawson, T., and Nash, P.: **Assembly of cell regulatory systems through protein interaction domains**. *Science* 2003, **300**:445–452.
 Pawson, T., and Scott, J.D.: **Signaling through scaffold, anchoring, and adaptor proteins**. *Science* 1997, **278**:2075–2080.

6-3 A ativação de alguns receptores gera segundos mensageiros de moléculas pequenas

Kresge, N., Simoni, R.D., and Hill, R.L.: **Earl W. Sutherland's discovery of cyclic adenine monophosphate and the second messenger system**. *J. Biol. Chem.* 2005, **280**:39–40.
 Rall, T.W., and Sutherland, E.W.: **Formation of a cyclic adenine ribonucleotide by tissue particles**. *J. Biol. Chem.* 1958, **232**:1065–1076.

6-4 As proteínas G pequenas atuam como interruptores moleculares em diversas vias de sinalização

Cantrell, D.A.: **GTPases and T-cell activation**. *Immunol. Rev.* 2003, **192**:122–130.
 Etienne-Manneville, S., and Hall, A.: **Rho GTPases in cell biology**. *Nature* 2002, **420**:629–635.
 Mitin, N., Rossman, K.L., and Der, C.J.: **Signaling interplay in Ras superfamily function**. *Curr. Biol.* 2005, **15**:R563–R574.

6-5 Proteínas sinalizadoras são recrutadas para a membrana por vários mecanismos

Buday, L.: **Membrane-targeting of signaling molecules by SH2/SH3 domain-containing adaptor proteins**. *Biochim. Biophys. Acta* 1999, **1422**:187–204.
 Kanai, F., Liu, H., Field, S.J., Akbary, H., Matsuo, T., Brown, G.E., Cantley, L.C., and Yaffe, M.B.: **The PX domains of p47phox and p40phox bind to lipid products of PI(3)K**. *Nat. Cell Biol.* 2001, **3**:675–678.
 Kholodenko, B.N., Hoek, J.B., and Westerhoff, H.V.: **Why cytoplasmic signaling proteins should be recruited to cell membranes**. *Trends Cell Biol.* 2000, **10**:173–178.
 Lemmon, M.A.: **Phosphoinositide recognition domains**. *Traffic* 2003, **4**:201–213.

6-6 As proteínas de transdução de sinal estão organizadas na membrana plasmática dentro de uma estrutura chamada de balsa lipídica

- Hancock, J.F.: **Lipid rafts: contentious only from simplistic standpoints.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006, **7**:456–462.
- Harder, T.: **Lipid raft domains and protein networks in T-cell receptor signal transduction.** *Curr. Opin. Immunol.* 2004, **16**:353–359.
- Horejsi, V.: **Lipid rafts and their roles in T-cell activation.** *Microbes Infect.* 2005, **7**:310–316.
- Shaw, A.S.: **Lipids rafts, now you see them, now you don't.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:1139–1142.

6-7 A degradação de proteínas tem um papel importante na finalização das respostas de sinalização

- Ciechanover, A.: **Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005, **6**:79–87.
- Katzmann, D.J., Odorizzi, G., and Emr, S.D.: **Receptor downregulation and multivesicular-body sorting.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002, **3**:893–905.
- Liu, Y.C., Penninger, J., and Karin, M.: **Immunity by ubiquitylation: a reversible process of modification.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:941–952.

6-8 As cadeias variáveis dos receptores de antígenos são associadas às cadeias acessórias invariáveis que efetuam a função de sinalização do receptor

- Call, M.E., Pyrdol, J., Wiedmann, M., and Wucherpfennig, K.W.: **The organizing principle in the formation of the T cell receptor-CD3 complex.** *Cell* 2002, **111**:967–979.
- Exley, M., Terhorst, C., and Wileman, T.: **Structure, assembly and intracellular transport of the T cell receptor for antigen.** *Semin. Immunol.* 1991, **3**:283–297.

6-9 Os linfócitos são extremamente sensíveis ao seu antígeno específico

- Gil, D., Schamel, W.W., Montoya, M., Sanchez-Madrid, F., and Alarcon, B.: **Recruitment of Nck by CD3 epsilon reveals a ligand-induced conformational change essential for T cell receptor signaling and synapse formation.** *Cell* 2002, **109**:901–912.
- Harding, C.V., and Unanue, E.R.: **Quantitation of antigen-presenting cell MHC class II/peptide complexes necessary for T-cell stimulation.** *Nature* 1990, **346**:574–576.
- Irvine, D.J., Purbhoo, M.A., Krogsaard, M., and Davis, M.M.: **Direct observation of ligand recognition by T cells.** *Nature* 2002, **419**:845–849.
- Krogsaard, M., Li, Q.J., Sumen, C., Huppa, J.B., Huse, M., and Davis, M.M.: **Agonist/endogenous peptide-MHC heterodimers drive T cell activation and sensitivity.** *Nature* 2005, **434**:238–243.
- Li, Q.J., Dinner, A.R., Qi, S., Irvine, D.J., Huppa, J.B., Davis, M.M., and Chakraborty, A.K.: **CD4 enhances T cell sensitivity to antigen by coordinating Lck accumulation at the immunological synapse.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:791–799.

6-10 A ligação do antígeno leva à fosforilação das sequências ITAM associadas aos receptores de antígenos

- Irving, B.A., and Weiss, A.: **The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways.** *Cell* 1991, **64**:891–901.
- Letourneur, F., and Klausner, R.D.: **Activation of T cells by a tyrosine kinase activation domain in the cytoplasmic tail of CD3 epsilon.** *Science* 1992, **255**:79–82.
- Romeo, C., and Seed, B.: **Cellular immunity to HIV activated by CD4 fused to T cell or Fc receptor polypeptides.** *Cell* 1991, **64**:1037–1046.

6-11 Nas células T, a fosforilação completa dos ITAMs liga a quinase ZAP-70 permitindo que ela seja ativada

- Chan, A.C., Dalton, M., Johnson, R., Kong, G.H., Wang, T., Thoma, R., and Kurosaki, T.: **Activation of ZAP-70 kinase activity by phosphorylation of tyro-**

sine 493 is required for lymphocyte antigen receptor function. *EMBO J.* 1995, **14**:2499–2508.

- Chan, A.C., Iwashima, M., Turck, C.W., and Weiss, A.: **ZAP-70: a 70 kd protein-tyrosine kinase that associates with the TCR zeta chain.** *Cell* 1992, **71**:649–662.
- Gauen, L.K., Zhu, Y., Letourneur, F., Hu, Q., Bolen, J.B., Matis, L.A., Klausner, R.D., and Shaw, A.S.: **Interactions of p59fyn and ZAP-70 with T-cell receptor activation motifs: defining the nature of a signalling motif.** *Mol. Cell Biol.* 1994, **14**:3729–3741.
- Iwashima, M., Irving, B.A., van Oers, N.S., Chan, A.C., and Weiss, A.: **Sequential interactions of the TCR with two distinct cytoplasmic tyrosine kinases.** *Science* 1994, **263**:1136–1139.

6-12 A ZAP-70 ativada fosforila proteínas de arcabouço que medeiam muitos dos efeitos posteriores da sinalização do receptor de antígeno

- Janssen, E., and Zhang, W.: **Adaptor proteins in lymphocyte activation.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, **15**:269–276.
- Jordan, M.S., Singer, A.L., and Koretzky, G.A.: **Adaptors as central mediators of signal transduction in immune cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:110–116.
- Samelson, L.E.: **Signal induction mediated by the T cell antigen receptor: the role of adapter proteins.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:371–394.

6-13 A PLC-γ é ativada pela tirosina quinase Tec

- Berg, L.J., Finkelstein, L.D., Lucas, J.A., and Schwartzberg, P.L.: **Tec family kinases in T lymphocyte development and function.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:549–600.
- Lewis, C.M., Broussard, C., Czar, M.J., and Schwartzberg, P.L.: **Tec kinases: modulators of lymphocyte signaling and development.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:317–325.

6-14 A ativação da proteína G pequena Ras ativa a cascata da quinase MAP, resultando na produção do fator de transcrição AP-1

- Downward, J., Graves, J.D., Warne, P.H., Rayter, S., and Cantrell, D.A.: **Stimulation of p21ras upon T-cell activation.** *Nature* 1990, **346**:719–723.
- Leervers, S.J., and Marshall, C.J.: **Activation of extracellular signal-regulated kinase, ERK2, by p21ras oncoprotein.** *EMBO J.* 1992, **11**:569–574.
- Thomas, G.: **MAP kinase by any other name smells just as sweet.** *Cell* 1992, **68**:3–6.

6-15 O fator de transcrição NFAT é ativado indiretamente pelo Ca²⁺

- Hogan, P.G., Chen, L., Nardone, J., and Rao, A.: **Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT.** *Genes Dev.* 2003, **17**:2205–2232.
- Macian, F., Lopez-Rodriguez, C., and Rao, A.: **Partners in transcription: NFAT and AP-1.** *Oncogene* 2001, **20**:2476–2489.

6-16 O fator de transcrição NFκB é ativado pela ação da proteína quinase C

- Matsumoto, R., Wang, D., Blonska, M., Li, H., Kobayashi, M., Pappu, B., Chen, Y., Wang, D., and Lin, X.: **Phosphorylation of CARMA1 plays a critical role in T cell receptor-mediated NF-κB activation.** *Immunity* 2005, **23**:575–585.
- Rueda, D., and Thome, M.: **Phosphorylation of CARMA1: the link(er) to NF-κB activation.** *Immunity* 2005, **23**:551–553.
- Sommer, K., Guo, B., Pomerantz, J.L., Bandaranayake, A.D., Moreno-Garcia, M.E., Ovechikina, Y.L., and Rawlings, D.J.: **Phosphorylation of the CARMA1 linker controls NF-κB activation.** *Immunity* 2005, **23**:561–574.

6-17 A lógica da sinalização do receptor de célula B é similar à sinalização do receptor de célula T, mas alguns componentes da sinalização são específicos para a célula B

- Cambier, J.C., Pleiman, C.M., and Clark, M.R.: **Signal transduction by the B cell antigen receptor and its coreceptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:457–486.

- DeFranco, A.L., Richards, J.D., Blum, J.H., Stevens, T.L., Law, D.A., Chan, V.W., Datta, S.K., Foy, S.P., Hourihane, S.L., Gold, M.R., *et al.*: **Signal transduction by the B-cell antigen receptor.** *Ann. NY Acad. Sci.* 1995, **766**:195–201.
- Kurosaki, T.: **Functional dissection of BCR signaling pathways.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:276–281.
- 6-18 Os ITAMs também são encontrados em outros receptores de leucócitos que sinalizam para a ativação celular**
- Daeron, M.: **Fc receptor biology.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:203–234.
- Lanier, L.L., and Bakker, A.B.: **The ITAM-bearing transmembrane adaptor DAP12 in lymphoid and myeloid cell function.** *Immunol. Today* 2000, **21**:611–614.
- 6-19 A proteína de superfície celular CD28 é um receptor coestimulador para células T virgens**
- Acuto, O., and Michel, F.: **CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:939–951.
- Frauwirth, K.A., Riley, J.L., Harris, M.H., Parry, R.V., Rathmell, J.C., Plas, D.R., Elstrom, R.L., June, C.H., and Thompson, C.B.: **The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism.** *Immunity* 2002, **16**:769–777.
- 6-20 Os receptores inibidores dos linfócitos ajudam a regular as respostas imunes**
- Chen, L.: **Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:336–347.
- Lanier, L.L.: **NK cell receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:359–393.
- McVicar, D.W., and Burshtyn, D.N.: **Intracellular signaling by the killer immunoglobulin-like receptors and Ly49.** *Sci. STKE* 2001:re1. doi:10.1126/stke.2001.75.re1.
- Moretta, A., Biassoni, R., Bottino, C., and Moretta, L.: **Surface receptors delivering opposite signals regulate the function of human NK cells.** *Semin. Immunol.* 2000, **12**:129–138.
- Riley, J.L., and June, C.H.: **The CD28 family: a T-cell rheostat for therapeutic control of T-cell activation.** *Blood* 2005, **105**:13–21.
- Rudd, C.E., and Schneider, H.: **Unifying concepts in CD28, ICOS and CTLA4 co-receptor signalling.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:544–556.
- Sharpe, A.H., and Freeman, G.J.: **The B7-CD28 superfamily.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:116–126.
- Tomasello, E., Blery, M., Vely, F., and Vivier, E.: **Signaling pathways engaged by NK cell receptors: double concerto for activating receptors, inhibitory receptors and NK cells.** *Semin. Immunol.* 2000, **12**:139–147.
- 6-21 As citocinas ativam tipicamente uma rápida via de sinalização que finaliza no núcleo**
- Fu, X.Y.: **A transcription factor with SH2 and SH3 domains is directly activated by an interferon α -induced cytoplasmic protein tyrosine kinase(s).** *Cell* 1992, **70**:323–335.
- Schindler, C., Shuai, K., Prezioso, V.R., and Darnell, J.E., Jr.: **Interferon-dependent tyrosine phosphorylation of a latent cytoplasmic transcription factor.** *Science* 1992, **257**:809–813.
- 6-22 Os receptores de citocina formam dímeros ou trímeros durante a ligação do ligante**
- de Vos, A.M., Ultsch, M., and Kossiakoff, A.A.: **Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex.** *Science* 1992, **255**:306–312.
- Ihle, J.N.: **Cytokine receptor signalling.** *Nature* 1995, **377**:591–594.
- 6-23 Os receptores de citocinas estão associados com a família da tirosina quinase JAK que ativa os fatores de transcrição STAT**
- Leonard, W.J., and O'Shea, J.J.: **Jaks and STATs: biological implications.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:293–322.
- Levy, D.E., and Darnell, J.E., Jr.: **Stats: transcriptional control and biological impact.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002, **3**:651–662.
- 6-24 A sinalização da citocina é finalizada por um mecanismo retroativo negativo**
- Shuai, K., and Liu, B.: **Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:900–911.
- Yasukawa, H., Sasaki, A., and Yoshimura, A.: **Negative regulation of cytokine signaling pathways.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:143–164.
- 6-25 Os receptores que induzem a apoptose ativam proteases intracelulares especializadas chamadas de caspases**
- Aggarwal, B.B.: **Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:745–756.
- Bishop, G.A.: **The multifaceted roles of TRAFs in the regulation of B-cell function.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:775–786.
- Siegel, R.M.: **Caspases at the crossroads of immune-cell life and death.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:308–317.
- 6-26 A via intrínseca da apoptose é mediada pela liberação do citocromo c mitocondrial**
- Borner, C.: **The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions.** *Mol. Immunol.* 2003, **39**:615–647.
- Hildeman, D.A., Zhu, Y., Mitchell, T.C., Kappler, J., and Marrack, P.: **Molecular mechanisms of activated T cell death *in vivo*.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:354–359.
- Strasser, A.: **The role of BH3-only proteins in the immune system.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:189–200.
- 6-27 Os microrganismos e seus produtos influenciam a via dos receptores semelhantes ao Toll para ativar o NF κ B**
- Akira, S., and Takeda, K.: **Toll-like receptor signalling.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:499–511.
- Barton, G.M., and Medzhitov, R.: **Toll-like receptor signaling pathways.** *Science* 2003, **300**:1524–1525.
- Beutler, B.: **Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling.** *Nature* 2004, **430**:257–263.
- Beutler, B., Hoebe, K., Du, X., and Ulevitch, R.J.: **How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers.** *J. Leukoc. Biol.* 2003, **74**:479–485.
- 6-28 Peptídeos bacterianos, mediadores da resposta inflamatória e quimiocinas sinalizam através dos membros da família de receptores acoplados à proteína G**
- Gerber, B.O., Meng, E.C., Dotsch, V., Baranski, T.J., and Bourne, H.R.: **An activation switch in the ligand binding pocket of the C5a receptor.** *J. Biol. Chem.* 2001, **276**:3394–3400.
- Pierce, K.L., Premont, R.T., and Lefkowitz, R.J.: **Seven-transmembrane receptors.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002, **3**:639–650.
- Proudfoot, A.E.: **Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:106–115.

Desenvolvimento e Sobrevivência dos Linfócitos

7

Como descrito nos Capítulos 3 e 4, os receptores de antígenos dos linfócitos B e T são muito variáveis com relação a sua especificidade antigênica, permitindo que cada indivíduo desenvolva respostas imunes contra uma ampla gama de patógenos que encontra durante a vida. Este repertório diverso de receptores de células B e T é produzido durante o desenvolvimento das células B e das células T a partir de seus precursores não comprometidos. A produção de novos linfócitos, ou **linfopoiese**, ocorre nos tecidos linfoides especializados, os **tecidos linfoides centrais**, que são a medula óssea para a maioria das células B e o timo para a maioria das células T. Os precursores dos linfócitos são originados na medula óssea, mas enquanto as células B completam grande parte de seu desenvolvimento neste tecido, os precursores da maioria das células T migram para o timo, onde se desenvolvem em células T maduras. As células B também se originam e desenvolvem no fígado fetal e no baço neonatal. Algumas células T que formam populações especializadas no epitélio do intestino podem migrar como precursores imaturos da medula óssea para se desenvolver em locais denominados “placas das criptas”, logo abaixo do epitélio intestinal. Aqui iremos nos deter no desenvolvimento das células B derivadas da medula óssea e das células T derivadas do timo.

No feto e na infância, os tecidos linfoides centrais são a fonte de um grande número de novos linfócitos, os quais migram para habitar os **tecidos linfoides periféricos** como os linfonodos, o baço e o tecido linfoide das mucosas. No indivíduo adulto, o desenvolvimento de novas células T no timo fica mais lento e o número de células T é mantido por células T específicas de longa vida, juntamente com a divisão de células T maduras fora dos órgãos linfoides centrais. Ao contrário,

contudo, novas células B são produzidas a partir da medula óssea, mesmo no indivíduo adulto.

No Capítulo 4 descrevemos a estrutura dos genes dos receptores de antígenos expressos pelas células B e T, introduzimos os mecanismos que controlam o rearranjo do DNA necessário à reunião do receptor de antígeno completo e explicamos como esses processos podem produzir um repertório de antígenos com alta diversidade. Com base nisso, explicaremos, neste capítulo, como os linfócitos B e T se desenvolvem a partir de um progenitor comum por meio de uma série de etapas e como cada uma dessas etapas avalia a reunião adequada dos receptores de antígenos.

Uma vez formado o receptor de antígeno, teste rigorosos são necessários para selecionar os linfócitos que possuem receptores de antígenos úteis, isto é, receptores de antígenos capazes de reconhecer patógenos e que não possam reagir contra as células do próprio indivíduo. Considerando a incrível diversidade de receptores que podem ser produzidos pelo processo de rearranjo, é importante que os linfócitos que maturam sejam úteis no reconhecimento e na respostas contra antígenos estranhos, principalmente porque um indivíduo pode expressar somente uma pequena fração de todo o repertório possível de ser expresso em toda sua vida. Descreveremos como a especificidade e afinidade do receptor para os ligantes próprios são avaliados para determinar se o linfócito imaturo sobreviverá ou não para formar o repertório maduro ou morrerá. Em geral, parece que o desenvolvimento dos linfócitos, cujos receptores interagem fracamente com os autoantígenos, ou se ligam aos autoantígenos de maneira particular, recebem um sinal que permite que eles sobrevivam. Este tipo de seleção é denominado **seleção positiva**. A seleção positiva é particularmente crítica no desenvolvimento das células T $\alpha:\beta$, as quais reconhecem antígenos compostos formados por peptídeos ligados à molécula do MHC, porque assegura que uma determinada célula T seja capaz de responder a peptídeos ligados as suas moléculas do MHC.

Por outro lado, linfócitos com receptores fortemente reativos ao próprio devem ser eliminado para impedir reações autoimunes. Este processo de seleção negativa é uma das maneiras pela qual o sistema imune torna-se autotolerante. O destino normal dos linfócitos em desenvolvimento, na ausência de qualquer sinal recebido por meio do receptor é a morte, e, como veremos, a grande maioria dos linfócitos em desenvolvimento morre antes de sair dos órgãos linfoides centrais, ou antes de completar a maturação nos órgãos linfoides periféricos.

Neste capítulo descreveremos os diferentes estágios do desenvolvimento das células B e T em camundongos e no homem, desde as células-tronco não comprometidas, até o linfócito maduro funcionalmente especializado com seu receptor de antígeno específico pronto para responder a um antígeno estranho. Os estágios finais da vida do linfócito maduro, no qual o encontro com o antígeno o ativa tornando-o um linfócito efetor ou de memória, serão discutidos nos Capítulos 8 a 10. Este capítulo está dividido em cinco partes. As duas primeiras descrevem o desenvolvimento das células B e T, respectivamente. Embora existam similaridades nesses dois processos, apresentaremos o desenvolvimento de células B e T separadamente, pois eles ocorrem em compartimentos linfoides centrais separados. Então, veremos os processos de seleção positiva e negativa das células T no timo. A seguir, descreveremos o destino dos linfócitos recém-gerados quando eles deixam os órgãos linfoides centrais e migram para os tecidos linfoides periféricos onde ocorre posterior maturação. Os linfócitos maduros recirculam continuamente entre o sangue e os tecidos linfoides periféricos (ver Capítulo 1) e, na ausência de infecção, seu número permanece relativamente constante apesar da produção contínua de novos linfócitos. Veremos os fatores que governam a sobrevivência dos linfócitos virgens nos órgãos linfoides periféricos e a manutenção da homeostasia dos linfócitos. Finalmente, descreveremos alguns tumores linfoides, as quais são células que escapam do controle normal de proliferação celular e são de nosso interesse por possuírem características de diferentes estágios do desenvolvimento das células B e T.

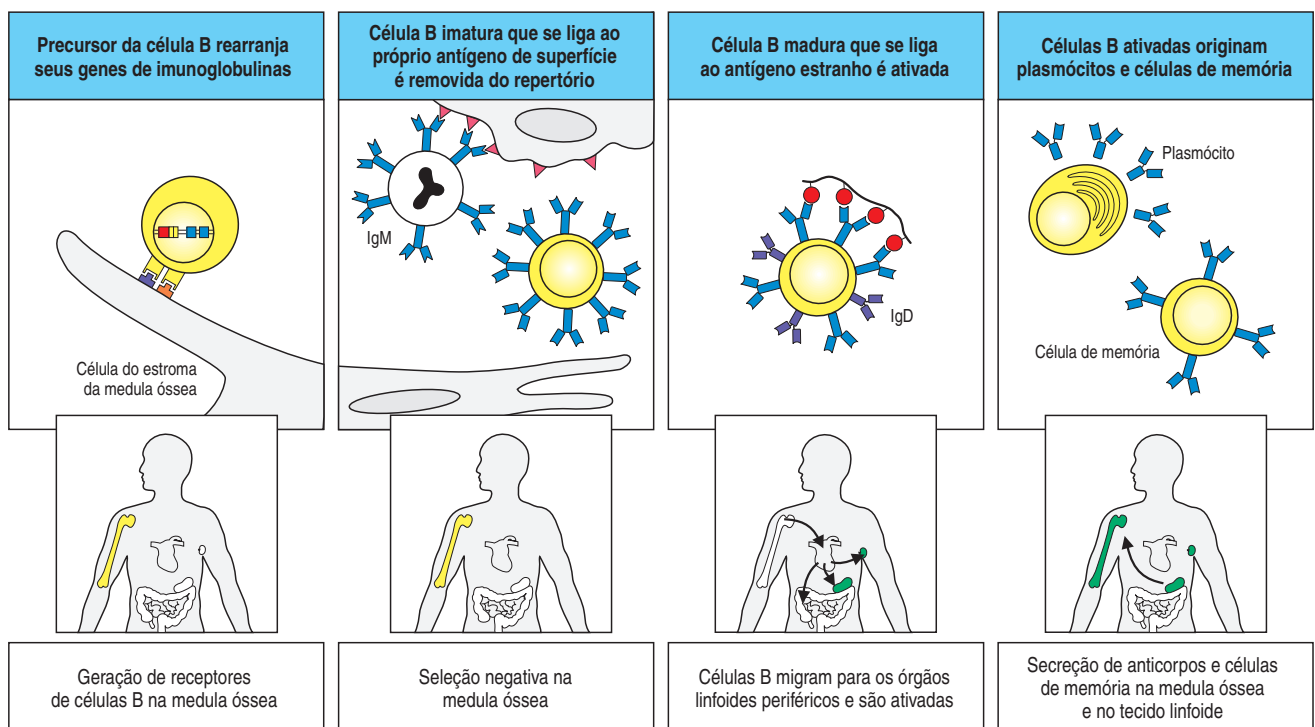
Desenvolvimento dos linfócitos B

As principais fases da vida de uma célula B são mostradas na Figura 7.1. Os estágios do desenvolvimento dos linfócitos B são definidos principalmente por várias etapas na reunião e na expressão de genes de receptores de antígenos funcionais e pelo surgimento de características que distinguem os diferentes tipos funcionais de células T e B. A cada etapa do desenvolvimento dos linfócitos, o progresso do rearranjo gênico é monitorado, e a questão crucial em cada fase de desenvolvimento é que o rearranjo gênico bem sucedido leva à produção de uma cadeia de proteína que atua como sinalizadora para a progressão para o próximo estágio. Veremos que, embora uma célula B em desenvolvimento tenha oportunidades de múltiplos rearranjos que aumentem a probabilidade de expressar um receptor de antígeno funcional, há pontos de verificação específicos que reforçam a necessidade de cada célula B expressar um receptor de especificidade única. Iniciaremos vendo como as primeiras células reconhecidas da linhagem de células B se desenvolvem a partir de células-tronco hematopoéticas pluripotentes da medula óssea e em que ponto as linhagens de células B e T se dividem.

7-1 Os linfócitos derivam das células-tronco hematopoéticas da medula óssea

As células da linhagem linfóide, células B, células T e células NK, são todas derivadas de um progenitor linfóide comum, os quais são derivados das **células-tronco hematopoéticas** pluripotentes que dão origem a todas as células sanguíneas (ver Figura 1.3). O desenvolvimento a partir do precursor de células-tronco em células comprometidas em tornarem-se células B ou células T segue determinados princípios básicos de diferenciação celular. As propriedades essenciais à função da célula madura são gradualmente adquiridas ao mesmo tempo em que ocorre a perda de propriedades mais características de células imaturas. No caso do desenvolvimento dos linfócitos, as células se comprometem primeiramente com a

Figura 7.1 As células B se desenvolvem na medula óssea e migram para os órgãos linfóides periféricos, onde podem ser ativadas pelo antígeno. Na primeira fase do desenvolvimento, as células B progenitoras rearranjam seus genes de imunoglobulinas na medula óssea. Essa fase é independente de antígenos, mas dependente das interações com células do estroma medular (primeiro quadro). Ela termina em uma célula B imatura que carrega um receptor para antígeno na forma de IgM de superfície e agora pode interagir com antígenos em seu ambiente. Células B imaturas fortemente estimuladas pelo antígeno neste estágio morrem ou são inativadas, em um processo de seleção negativa, removendo muitas células B autorreativas do repertório (segundo quadro). Na terceira fase do desenvolvimento, as células B maduras que não reagem contra antígenos próprios maturam para expressar IgD e IgM. Elas podem ser ativadas pelo encontro com um antígeno estranho em um órgão linfóide secundário (terceiro quadro). As células B ativadas proliferam e podem diferenciar-se em células plasmáticas secretoras de anticorpo e células B de memória de vida longa (quarto quadro).



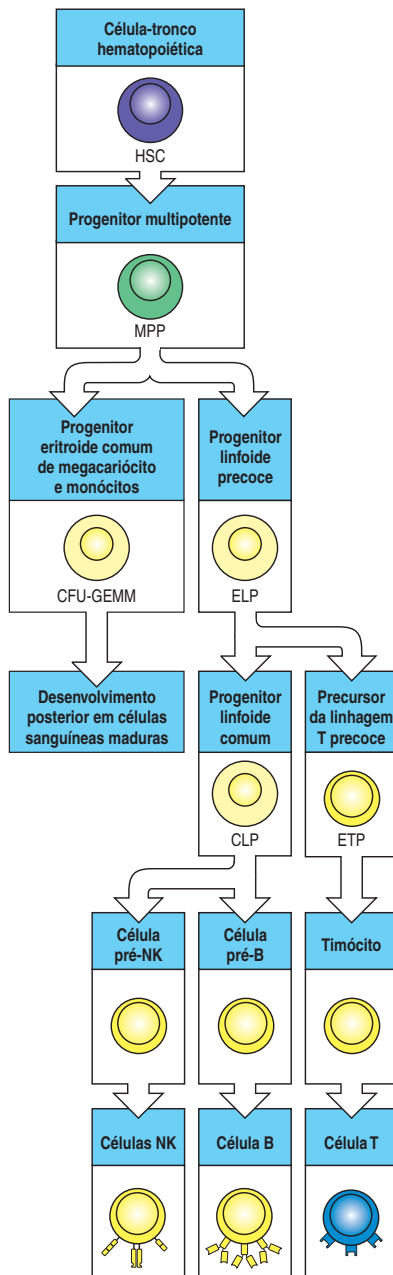


Figura 7.2 Uma célula-tronco hematopoiética pluripotente produz todas as células do sistema imune. Na medula óssea ou em outros tecidos hematopoiéticos, a célula-tronco pluripotente hematopoiética origina células com potenciais progressivamente mais limitados. O progenitor multipotente (MPP), por exemplo, perde suas propriedades de células-tronco. A primeira ramificação leva às células com potencial mieloide ou eritroide, por um lado, (CFU-GEMM), e por outro, ao progenitor linfóide precoce (ELP). A primeira origina todos os elementos sanguíneos celulares não-linfóides, incluindo os monócitos circulantes, granulócitos e os macrófagos e células dendríticas que residem nos tecidos e órgãos linfóides secundários (não

apresentado). O ELP dá origem às células NK, T e B após sucessivos estágios de diferenciação na medula óssea ou no timo. O progenitor linfóide comum (CLP) é assim denominado porque se acredita ser este o estágio que dá origem às linhagens de células B e T em cultura, entretanto, não está claro se isso ocorre *in vivo*. Existe uma considerável plasticidade nessas vias, e, em algumas situações, as células precursoras podem trocar de comprometimento. Por exemplo, uma célula progenitora pode originar células B ou macrófagos; contudo, por simplicidade, essas vias não são apresentadas. Sabe-se que algumas células dendríticas também podem ser originadas a partir de precursores linfóides.

linhagem linfóide, ao contrário da mieloide, e, então, com a linhagem das células B das células T (Figura 7.2).

O microambiente especializado da medula óssea fornece sinais tanto para o desenvolvimento dos progenitores linfóides das células-tronco hematopoiéticas quanto para a subsequente diferenciação das células B. Tais sinais atuam no desenvolvimento dos linfócitos ativando genes-chave que direcionam o programa de desenvolvimento. Na medula óssea, os sinais externos são produzidos por uma rede de **células estromais** especializadas do tecido conjuntivo não-linfóide que interagem intimamente com os linfócitos em desenvolvimento. A contribuição das células estromais é dupla. Primeiro elas formam contatos adesivos específicos com os linfócitos em desenvolvimento por interações entre moléculas de adesão celular e seus ligantes. Segundo, elas fornecem citocinas e quimiocinas solúveis e ligadas à membrana, as quais controlam a diferenciação e proliferação.

Vários fatores secretados pela medula óssea atuam no desenvolvimento das células B (Figura 7.3). Primeiro as células-tronco hematopoiéticas se diferenciam em **células progenitoras multipotentes (MPPs, multipotent progenitor cells)**, as quais podem produzir tanto células mielóides quanto células linfóides, mas não são mais células-tronco de autorrenovação. Os progenitores multipotentes expressam um receptor de superfície celular de tirosina quinase conhecido como FLT3 (originalmente denominado quinase de célula-tronco-1 (STK-1, *stem cell kinase-1*) no homem e Flt3/Flk2 em camundongos) que se liga ao ligante FLT3 ligado à membrana nas células estromais. A sinalização por meio do FLT3 é necessária à diferenciação para o próximo estágio, o do **progenitor linfóide comum (CLP, common lymphoid progenitor)**. Esse estágio é denominado progenitor linfóide comum porque, no passado, acreditava-se que este era o estágio que dava origem às linhagens de células B e T. Embora ele possa dar origem às células B e T em cultura, não está claro se o progenitor linfóide comum realiza essa tarefa *in vivo*. Foi identificado um estágio anterior denominado de **progenitor linfóide precoce (ELP)**, que dá origem aos precursores de células T, que migram da medula óssea para o timo, e também ao progenitor linfóide comum (ver Figura 7.2).

A diferenciação dos linfócitos é acompanhada pela expressão do receptor para a interleucina-7 (IL-7), a qual é induzida pela sinalização do FLT3, juntamente com a atividade do fator de transcrição PU.1. A citocina IL-7, secretada pelas células estromais, é essencial ao crescimento e à sobrevivência das células B em desenvolvimento nos camundongos (mas, possivelmente, não em humanos) e das células T no homem e em camundongos. Outro fator essencial é o fator de células-tronco (SCF, *stem cell factor*), uma citocina ligada à membrana presente nas células estromais que estimula o crescimento de células-tronco hematopoiéticas e os progenitores precoces da linhagem B. O SCF interage com a tirosina quinase do receptor Kit nas células precursoras (ver Figura 7.3). A quimiocina CXCL12 (fator derivado de células estromais-1, SDF-1, *stromal derived factor-1*)

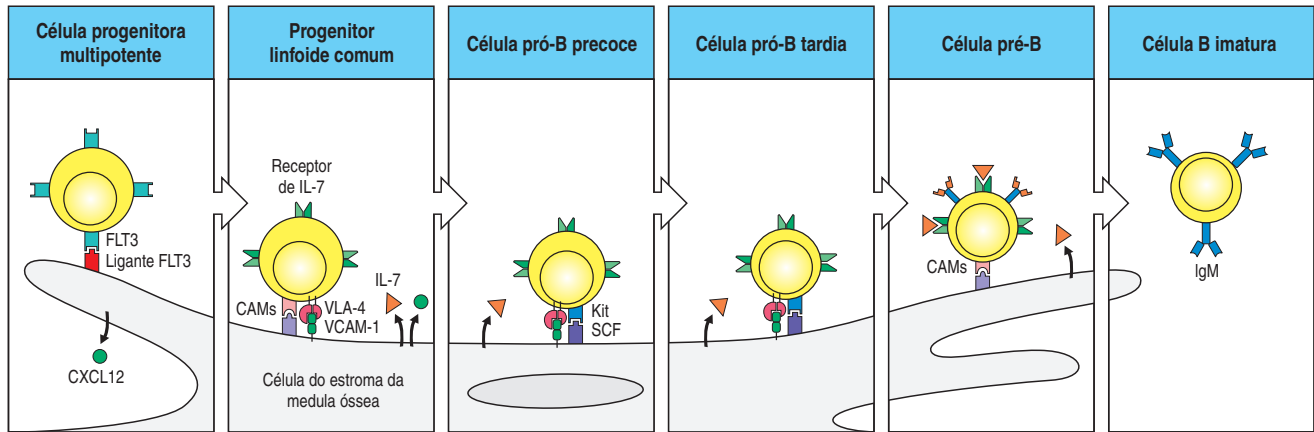


Figura 7.3 Os estágios iniciais do desenvolvimento da célula B são dependentes das células estromais da medula óssea. As interações entre os progenitores das células B e as células do estroma da medula óssea são necessárias ao estágio de desenvolvimento da célula B imatura. Os termos célula pró-B e célula pré-B referem-se às fases definidas do desenvolvimento da célula B, conforme descrito na Figura 7.6. As células progenitoras multipotentes expressam o receptor de tirosina quinase FLT3 que se liga ao seu ligante nas células estromais. A sinalização por meio do FLT3 é necessária à diferenciação para o próximo estágio, o progenitor linfóide comum. O receptor para a IL-7 está presente neste estágio e a IL-7

produzida pelas células estromais é necessária ao desenvolvimento das células da linhagem B. A quimiocina CXCL12 (SDF-1) atua retraindo as células-tronco e os progenitores linfóides nas células estromais adequadas na medula óssea. As células progenitoras se ligam à molécula de adesão VCAM-1 nas células estromais por meio da integrina VLA-4 e também interagem com outras moléculas de adesão celular (CAMs). Essas interações de adesão promovem a ligação do receptor de tirosina quinase Kit (CD117) da superfície da célula pró-B ao fator de células-tronco (SCF) da superfície da célula estromal, que, por sua vez, ativa a quinase e induz a proliferação dos progenitores de células B.

também é essencial aos estágios iniciais do desenvolvimento das células B. Ela é produzida constitutivamente pelas células estromais, e um de seus papéis pode ser o de reter os precursores de células B em desenvolvimento no microambiente da medula. A linfopoietina derivada do estroma tímico (**TSLP**, *thymic stroma-derived lymphopoietin*) assemelha-se à IL-7 e liga-se ao receptor compartilhando a cadeia γ comum do receptor da IL-7. A TSLP pode promover o desenvolvimento no fígado embrionário, pelo menos no período perinatal, na medula óssea de camundongos.

O progenitor linfóide comum dá origem à célula da linhagem mais precoce, a **célula pró-B** (ver Figura 7.3), na qual começa o rearranjo gênico das imunoglobulinas. O destino definitivo das células B é especificado pela indução do fator de transcrição específico da linhagem B E2A, que está presente como duas formas alternativas de processamento denominadas E12 e E47, e o fator de células B precoce (EBF) (Figura 7.4). Acredita-se que a sinalização da IL-7 promova a expressão do E2A que coopera com a transcrição do fator PU.1 para induzir a expressão do EBF. Juntos, o E2A e o EBF atuam coordenando a expressão das proteínas que determinam o estado de célula pró-B.

Com a maturação das células da linhagem B, elas migram dentro da medula óssea, permanecendo em contato com as células estromais. As células-tronco mais precoces localizam-se em uma região denominada **endóstio**, que é adjacente à superfície interna do osso. As células da linhagem B em desenvolvimento fazem contato com as células estromais reticulares nos espaços trabeculares e, com a maturação, movem-se em direção ao seio central da cavidade da medula. Os estágios finais do desenvolvimento das células B imaturas em células B maduras ocorrem nos órgãos linfóides periféricos como o baço.

7-2 O desenvolvimento das células B inicia com o rearranjo do locus de cadeia pesada

Os estágios de desenvolvimento das células B, em ordem de ocorrência, são: **célula pró-B precoce**, **célula pró-B tardia**, **células pré-B grande**, **células pré-B pequena** e **célula B madura** (Figura 7.5). Somente um locus gênico é rear-

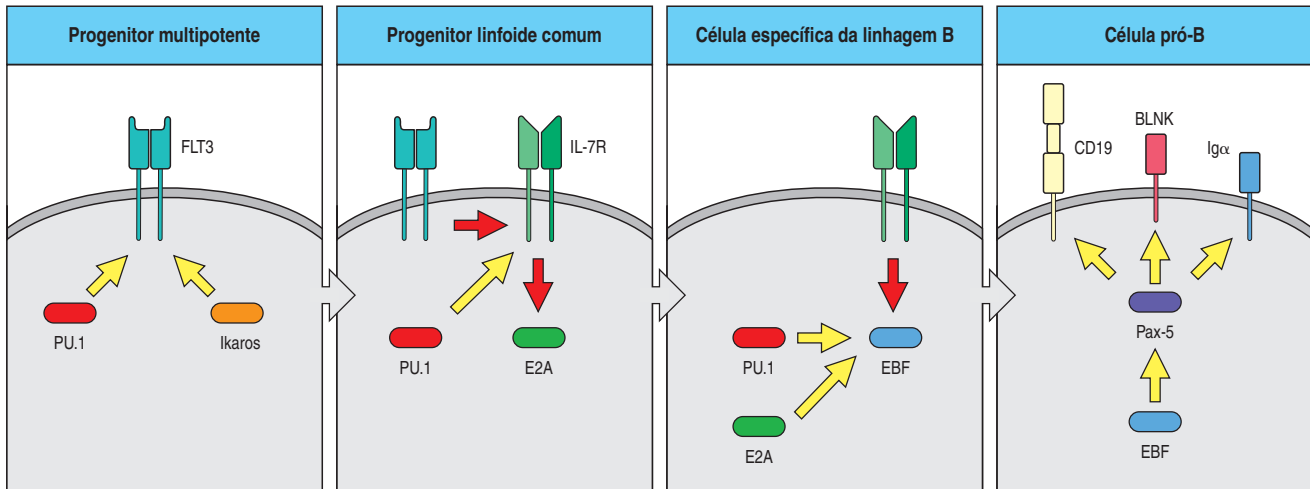


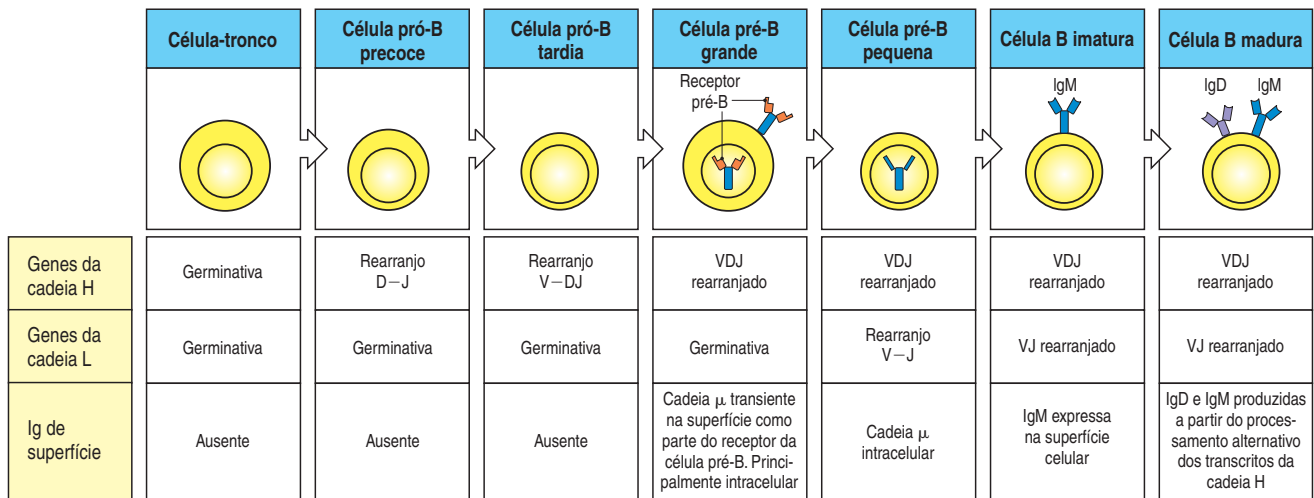
Figura 7.4 Os estágios iniciais do desenvolvimento das células B em camundongos são coordenados por uma rede de genes reguladores de fatores de transcrição e de receptores de fatores de crescimento. Os fatores de transcrição PU.1 e Ikaros expressos nas células progenitoras multipotentes promovem a expressão do FLT3 que interage com um ligante expresso nas células do estroma da medula óssea (ver Figura 7.3). A sinalização por meio do FLT3 atua conjuntamente com o PU.1 para induzir a expressão do receptor de IL-7. A IL-7 secretada pelas células estromais é necessária ao crescimento e à sobrevivência das células B em desenvolvimento em camundongos e induz a produção de E2A no progenitor linfóide comum. Juntamente com o PU.1 e a E2A, a IL-7 induz, subsequentemente, a expressão de EBF, que marca uma linhagem de célula B específica e então o Pax-5, que dirige a expressão de proteínas específicas de células B como o componente do correceptor de células B, o CD19, a proteína de sinalização Igα e a proteína de arcabouço BLNK (ver Capítulo 6) pela células pró-B.

ranjado a cada etapa em uma sequência fixa. Tanto as células B quanto as células T rearranjam primeiro o locus que contém os segmentos gênicos D. Para as células B, este é o locus da cadeia pesada de imunoglobulina (IgH). Como apresentado na Figura 7.5, a expressão de uma cadeia pesada funcional permite a formação do receptor de células pré-B, o sinal para que a célula passe para o próximo estágio de desenvolvimento, o rearranjo do gene de cadeia leve. Os fatores de transcrição E2A e EBF nas células pró-B precoces induzem a produção de várias proteínas fundamentais que permitem que ocorra o rearranjo gênico, incluindo a RAG-1 e a RAG-2, componentes da recombinase V(D)J (ver Capítulo 4). Assim, o E2A e EBF permitem o início da recombinação V(D)J do locus de cadeia pesada e a expressão da cadeia pesada. Na ausência de E2A ou EBF, mesmo no estágio mais inicial de desenvolvimento da célula B, não ocorre a ligação D para J_H .

Outra proteína-chave induzida por E2A e EBF é o fator de transcrição Pax-5, uma isoforma do que é conhecido como proteína ativadora de células B (BASP, *B-cell activator protein*). Entre os alvos da Pax-5 estão os genes para o componente CD19 do correceptor de célula B e o gene para a Igα, um componente da sinalização dos receptores de célula pré-B e de célula B (ver Seção 6-8). Na ausência do Pax-5 o desenvolvimento da células pró-B é interrompido, mas pode ser induzido a dar origem à células T e às células mielóides, indicando que o Pax-5 é necessário ao comprometimento da célula pró-B com a linhagem de célula B. O Pax-5 também induz a expressão da proteína ligadora de célula B (BLNK, *B-cell linker protein*), uma molécula de sinalização necessária ao posterior desenvolvimento da célula pró-B e à sinalização do receptor de antígeno de célula B madura (ver Seção 6-17). A expressão temporal de algumas proteínas de superfície, receptores e fatores de transcrição necessários ao desenvolvimento das células B estão descritos na Figura 7.6.

Embora o sistema da recombinase V(D)J atue tanto na linhagem de célula B quanto na linhagem de célula T e use a mesma enzima central, os rearranjos dos genes dos receptores de células T não ocorrem nas células da linhagem B, e não há ocorrência de um rearranjo completo dos genes de imunoglobulinas nas células T. Os eventos de rearranjos ordenados estão associados ao baixo nível de transcrição linhagem-específica dos segmentos gênicos a serem ligados.

Os rearranjos no locus de cadeia pesada das imunoglobulinas iniciam com a união D a J_H nas células pró-B precoces (Figura 7.7). Isso ocorre tipicamente nos dois alelos do locus da cadeia pesada no momento em que a célula torna-se célula pró-B. A maioria das uniões D para J_H no homem são potencialmente úteis já que a maioria dos segmentos gênicos D humanos podem ser traduzidos nas três



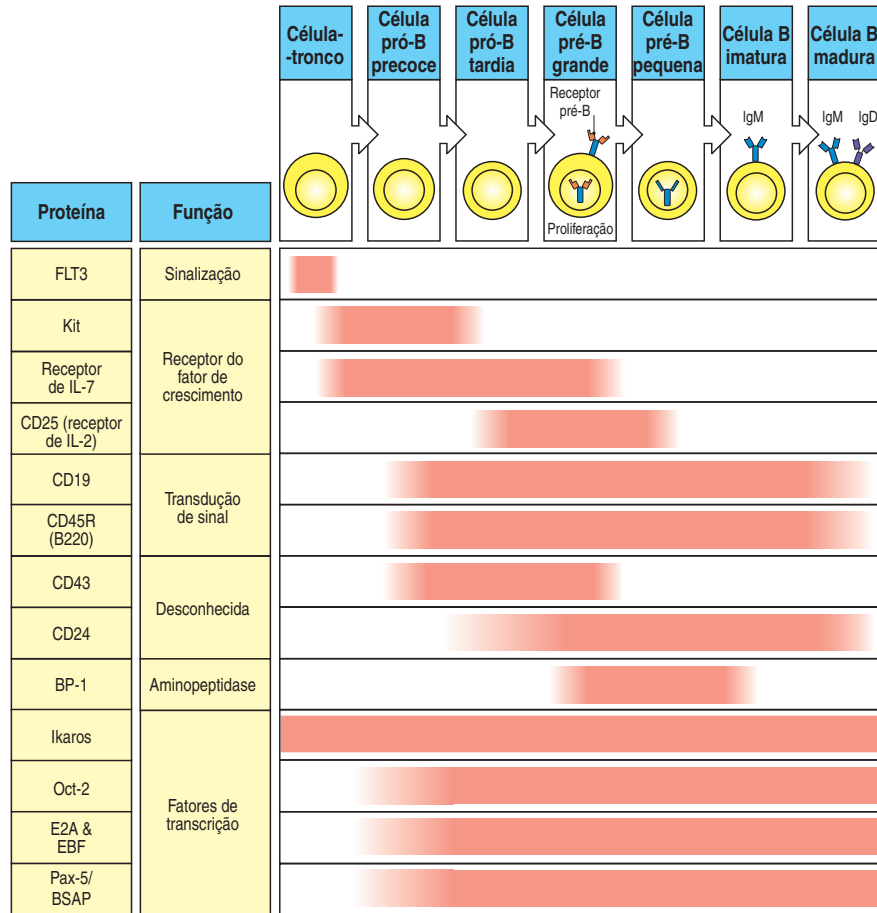
fases de leitura sem encontrar um códon de terminação. Assim, não há necessidade de um mecanismo especial para distinguir uniões bem sucedidas D para J_H e, neste estágio inicial, também não há a necessidade de assegurar que somente um alelo sofra rearranjo. Na verdade, considerando a provável taxa de erro nos estágios finais, iniciar com dois rearranjos bem sucedidos das sequências D-J é uma vantagem.

Para produzir uma cadeia pesada de imunoglobulina completa, a célula pró-B tardia prossegue para o um segundo rearranjo, o da sequência do segmento gênico V_H para DJ_H . Ao contrário do rearranjo D para J_H , o rearranjo V_H para DJ_H ocorre primeiro em um cromossoma. O rearranjo bem sucedido leva à produção de uma cadeia pesada μ intacta, e, após a formação dessa cadeia, o rearranjo V_H para DJ_H é interrompido e a célula torna-se uma célula pré-B. As células pró-B que não produzem uma cadeia μ são eliminadas e pelo menos 45% das células pró-B são perdidas nesta etapa. Em pelo menos dois em cada três casos, entretanto, o primeiro rearranjo não é produtivo, e o rearranjo V_H com DJ_H continua no outro cromossoma novamente com uma chance em três de ser produtivo. Existe uma chance de gerar uma célula pré-B de 55% ($1/3 + (2/3 \times 1/3) = 0,55$). A frequência real é relativamente menor porque o repertório dos genes V contém pseudogenes que podem rearranjar-se, mas possuem importantes defeitos que impedem a expressão de uma proteína funcional. Não é necessário que a falha imediata de um rearranjo inicial não produtivo seja sinalizada no desenvolvimento da célula pró-B, visto que é possível que a maioria dos *loci* sofra rearranjos sucessivos no mesmo cromossoma e, quando este falha, ocorre rearranjo no *locus* do outro cromossoma.

A diversidade do repertório do receptor de antígeno da célula B é aumentada neste estágio pela enzima transferase deoxinucleotidil terminal (TdT). A TdT é expressa pela célula pró-B e adiciona nucleotídeos não-moldes (nucleotídeos-N) nas junções entre os segmentos gênicos rearranjados (ver Seção 4-8). No homem adulto, ela é expressa nas células pró-B durante o rearranjo dos genes de cadeia pesada, mas sua expressão é reduzida no estágio de células pré-B durante o rearranjo dos genes de cadeia leve. Isso explica porque os nucleotídeos-N são encontrados nas uniões V-D e D-J de praticamente todos os genes de cadeia pesada, mas somente em um quarto das uniões dos genes de cadeia leve no homem. Os nucleotídeos-N são encontrados raramente nas uniões V-J de cadeia leve em camundongos, mostrando que a TdT é desativada um pouco antes no desenvolvimento das células B de camundongos. No desenvolvimento fetal, quando o sistema imune periférico começa a ser suprido com linfócitos B e T, se a TdT estiver sendo expressa, será apenas em baixos níveis.

Figura 7.5 O desenvolvimento da célula da linhagem B procede por meio de vários estágios marcados por rearranjo e expressão de genes das imunoglobulinas. A célula-tronco ainda não começou a rearranjar seus segmentos gênicos de imunoglobulinas (Ig); eles estão na configuração original, como encontrada em todas as células não-linfoides. O *locus* da cadeia pesada (cadeia H) rearranja primeiro. O rearranjo de um segmento D ao segmento gênico J_H ocorre nas células pró-B precoces, produzindo as células pró-B tardias, nas quais ocorre o rearranjo V_H para DJ_H . Um rearranjo VDJ_H bem sucedido leva à expressão de uma cadeia pesada completa de imunoglobulina como parte do receptor da célula pré-B, que é encontrado principalmente no citoplasma e, em certa quantidade, na superfície da célula. Uma vez que isso ocorre, a célula é estimulada a se tornar uma célula grande pré-B, que se divide ativamente. As células grandes pré-B, então, param de se dividir e se tornam células pré-B pequenas em repouso; nesse ponto, elas param a expressão das cadeias leves substitutas e expressam somente a cadeia pesada μ no citoplasma. Quando as células são novamente pequenas, elas reexpressam as proteínas RAG e começam a rearranjar os genes das cadeias leves (cadeia L). Após a reunião bem sucedida dos genes das cadeias leves, a célula se torna uma célula B imatura que expressa uma molécula de IgM completa na superfície. As células B maduras produzem uma cadeia pesada δ , bem como uma cadeia pesada μ , por meio de um mecanismo de processamento alternativo do mRNA, e são marcadas para a apresentação adicional da cadeia IgD na sua superfície.

Figura 7.6 Expressão das proteínas de superfície celular, receptores e fatores de transcrição nas células B em desenvolvimento. Os estágios do desenvolvimento da célula B correspondentes àqueles apresentados na Figura 7.5 são apresentados no topo desta figura. O receptor FLT3 é expresso nas células-tronco hematopoiéticas e no progenitor linfóide comum. Os primeiros marcadores de superfície da linhagem B são o CD19 e CD45R (B220 no camundongo) que persiste durante todo o desenvolvimento da célula B. A célula pró-B é diferenciada pela expressão de CD43 (um marcador de função desconhecida), o Kit (CD117) e o receptor da IL-7. Uma célula pró-B tardia começa a expressar o CD24 (um marcador de função desconhecida) e o receptor de IL-2, o CD25. A célula pré-B é fenotipicamente diferenciada pela expressão da enzima BP-1, ao passo que o Kit e o receptor de IL-7 não são mais expressos. As funções dos fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento das células B apresentados na figura são discutidas no texto, com exceção do fator de transcrição octamérico, o Oct-2, que se liga ao octâmero ATGCAAAT encontrado no promotor de cadeia pesada e em outros locais.



7-3 O receptor de células pré-B verifica a produção bem sucedida de uma cadeia pesada completa e sinaliza para a proliferação de células pró-B

A natureza imprecisa da recombinação V(D)J é uma faca de dois gumes. Embora aumente a diversidade do repertório de anticorpos, também resulta em rearranjos não-produtivos. Portanto, as células pró-B necessitam uma forma de verificar se uma cadeia pesada potencialmente funcional foi produzida. Isso é feito por meio da incorporação de uma cadeia pesada em um receptor que pode sinalizar sua produção bem sucedida. Este teste ocorre na ausência de cadeias leves, as quais ainda não foram rearranjadas. Em seu lugar, as células pró-B produzem duas proteínas invariáveis substitutas estruturalmente semelhantes à cadeia leve e juntas podem formar um par com a cadeia, constituindo o receptor de células pré-B (pré-BCR) (ver Figura 7.7). O receptor de célula pré-B sinaliza para a célula pró-B que ocorreu um rearranjo produtivo.

As cadeias substitutas são codificadas por genes não rearranjados separados do locus do receptor de antígenos, e sua expressão é induzida pelos fatores de transcrição E2A e EBF. Uma dessas cadeias é chamada $\lambda 5$, devido a sua similaridade com o domínio C da cadeia leve λ . A outra é chamada de **VpréB** e se assemelha ao domínio V da cadeia leve, mas possui uma região aminoterminal extra. Outras proteínas expressas pelas células pré-B também são necessárias à formação de um complexo de receptor funcional e essenciais ao desenvolvimento da célula B. As proteínas invariáveis $Ig\alpha$ (CD79 α) e $Ig\beta$ (CD79 β) de superfície celular são componentes do complexo de receptores de células pré-B e de células B. A $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ transduzem sinais a partir desses receptores interagindo com as tirosina quinases intracelulares de suas caudas citoplasmáticas

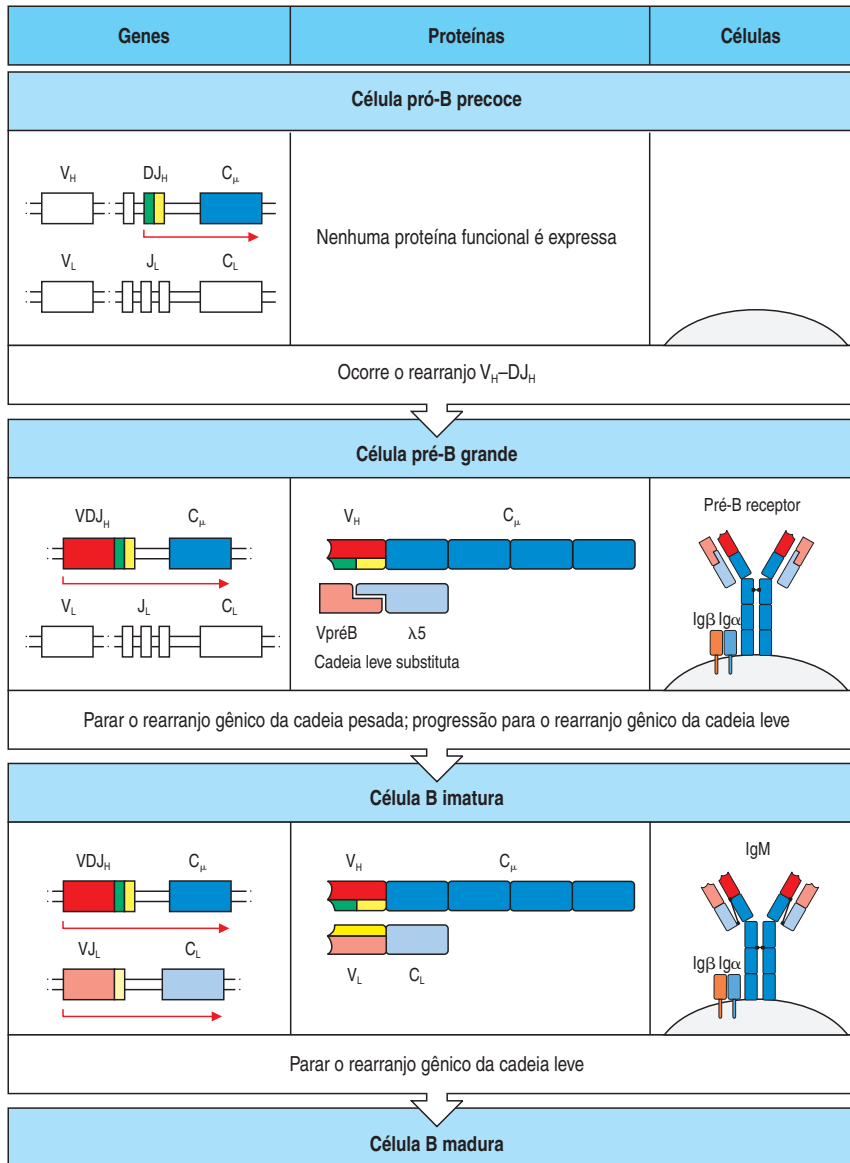


Figura 7.7 Um gene de imunoglobulina rearranjado produtivamente é expresso imediatamente como proteína pela célula B em desenvolvimento. Nas células pró-B precoces, o rearranjo gênico da cadeia pesada não está ainda finalizado, e nenhuma proteína funcional μ é expressa, conforme mostrado no quadro superior. Logo em seguida ao rearranjo gênico produtivo da cadeia pesada, as cadeias μ são expressas pela célula em um complexo com outras duas cadeias, $\lambda 5$ e V_{preB} , que juntas formam a cadeia leve substituta. Esse complexo é conhecido como receptor da célula pré-B (segundo quadro). Ele também está associado a duas outras cadeias de proteínas na célula, $Ig\alpha$ (CD79 α) e $Ig\beta$ (CD79 β). Essas cadeias associadas sinalizam para a célula B parar o rearranjo da cadeia pesada e direcionam para a transição ao estágio da célula pré-B grande por meio da indução da proliferação. A progênie das células pré-B grandes param a divisão e se tornam células pré-B pequenas, nas quais os rearranjos gênicos da cadeia leve se iniciam. Os rearranjos gênicos bem sucedidos da cadeia leve resultam na produção de uma cadeia leve que se liga à cadeia μ para formar uma molécula completa de IgM – que é expressa juntamente com $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ na superfície celular, como mostrado no terceiro quadro. Acredita-se que a sinalização por meio dessas moléculas IgM de superfície ocasiona o término do rearranjo gênico da cadeia leve.

(ver Seção 6-8). A $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ são expressas desde o estágio pró-B até a morte da célula ou até sua diferenciação terminal em células plasmáticas secretoras de anticorpos.

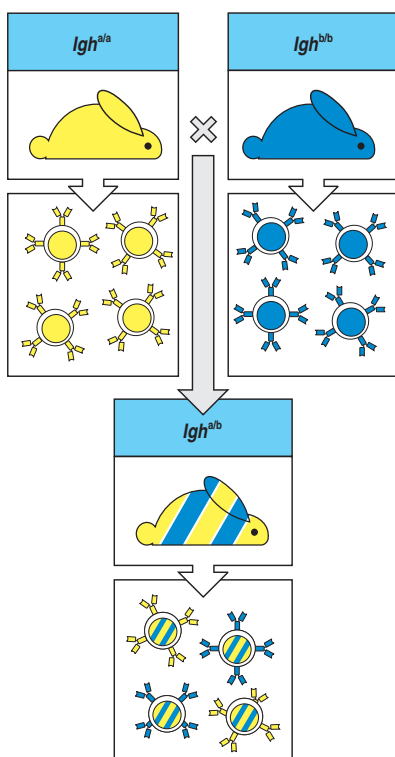
A formação do receptor pré-B é um importante ponto de controle no desenvolvimento da célula B que medeia a transição entre células pró-B e células pré-B. Camundongos deficientes de $\lambda 5$ ou que possuem genes mutantes para cadeia pesada são incapazes de produzir domínios transmembrana, o receptor de célula pré-B não pode ser formado, e seu desenvolvimento é bloqueado após o rearranjo do segmento gênico para a cadeia pesada. O complexo do receptor pré-B é expresso transitoriamente, talvez porque a produção do mRNA de $\lambda 5$ é interrompida logo após o início da formação dos receptores de células pré-B. O receptor de célula pré-B é expresso em baixos níveis na superfície das células pré-B, mas não está claro se ele interage com um ligante externo. Seja qual for o mecanismo preciso de ativação da sinalização do receptor de célula pré-B, a expressão do receptor interrompe o rearranjo do locus de cadeia pesada e induz a proliferação da célula pró-B, iniciando a transição para as grandes células pré-B as quais iniciarão o rearranjo do locus de cadeia leve.

A sinalização do receptor de células pré-B requer a sinalização da molécula BLNK e também envolve a tirosina quinase de Bruton (Btk), uma tirosina quinase intracelular da família Tec (ver Seção 6-13). No homem e em camundongos, a deficiência de BLNK leva a um bloqueio do desenvolvimento da célula B no estágio de célula pró-B. Em humanos, mutações no gene *Btk* causam uma profunda deficiência imune específica da linhagem B, a **agamaglobulinemia de Bruton ligada ao X (XLA)**, na qual não há produção de células B maduras. No homem, o bloqueio causado por mutações no locus *XLA* é quase total, interrompendo a transição de células pré-B para célula B imatura. Um defeito similar, apesar de menos severo denominado **imunodeficiência ligada ao X**, ou **xid**, origina-se a partir de mutações no gene correspondente em camundongos.

7-4 A sinalização por meio do receptor de célula pré-B inibe novos rearranjos no locus de cadeia pesada e reforça a exclusão alélica

O rearranjo bem sucedido nos dois alelos de cadeia pesada pode resultar na produção, na célula B, de dois receptores com diferentes especificidades antigênicas. Para evitar isso, a sinalização por meio do receptor de célula pré-B sofre o efeito da **exclusão alélica**, um estado no qual somente um dos dois alelos de um determinado gene é expresso em uma célula diploide. A exclusão alélica ocorre em ambos os loci, da cadeia pesada e da cadeia leve. Esse fenômeno foi descoberto há mais de 30 anos e forneceu uma das peças originais de apoio experimental para a teoria de que cada linfócito expressa somente um tipo de receptor de antígeno (Figura 7.8).

A sinalização por meio do receptor de célula pré-B promove a exclusão alélica de três maneiras. Primeiro, ela reduz a atividade da recombinase V(D)J reduzindo diretamente a expressão de *RAG-1* e *RAG-2*. Segundo, reduz os níveis de *RAG-2* indiretamente sinalizando esta proteína para a degradação, que ocorre quando a *RAG-2* é fosforilada em resposta a entrada da célula pró-B em fase S (fase de síntese de DNA) do ciclo celular. Finalmente, um mecanismo torna o locus da cadeia pesada inacessível à maquinaria da recombinase, embora não se conheça os detalhes precisos de como isso ocorre. Nos estágios finais do desenvolvimento das células B, as proteínas *RAG* serão novamente expressas para rearranjar os loci de cadeias leves, mas, nesse ponto, os loci de cadeia pesada não sofrem mais rearranjos. Na ausência de sinalização do receptor de célula pré-B não ocorre exclusão alélica do locus de cadeia pesada. Por exemplo, os camundongos nocautes para $\lambda 5$, nos quais o receptor de células pré-B não é formado e o sinal normal necessário para impedir o rearranjo V_H com DJ_H não é produzido, os rearranjos nos genes de cadeia pesada ocorrem em ambos os cromossomos de todos os precursores de células B, de modo que aproximadamente 10% das células têm dois rearranjos VDJ_H produtivos.



7-5 As células pré-B rearranjam o locus de cadeia pesada e expressam a imunoglobulina de superfície celular

A transição do estágio de células pró-B para o estágio de células pré-B grandes envolve vários ciclos de divisão celular, expandindo a população de células com

Figura 7.8 Exclusão alélica em células B individuais. A maioria das espécies tem polimorfismos nas regiões constantes de seus genes de cadeia leve e pesada, os quais são conhecidos como alótipos (ver Apêndice I, Seção A-10). Em coelhos, por exemplo, toda as células B em um indivíduo homozigoto para o alelo *a* do locus de cadeia pesada de imunoglobulina (*Igh^{a/a}*) irão expressar o alótipo *a*, enquanto que em indivíduos homozigotos para o alelo *b* (*Igh^{b/b}*) todas as células B irão produzir a imunoglobulina do alótipo *b*.

Em animais heterozigotos (*Igh^{a/b}*) que possuem o alelo *a* em um dos loci *Igh* e um alelo *b* no outro, as células B individuais irão expressar uma imunoglobulina de superfície com o alótipo *a* ou o alótipo *b*, mas não ambos. Esta exclusão alélica reflete o rearranjo produtivo em somente um dos dois alelos *Igh* parentais porque a produção de um rearranjo bem sucedido de cadeia pesada de imunoglobulina forma um receptor de célula pré-B que sinaliza a interrupção dos rearranjos posteriores dos genes de cadeia pesada.

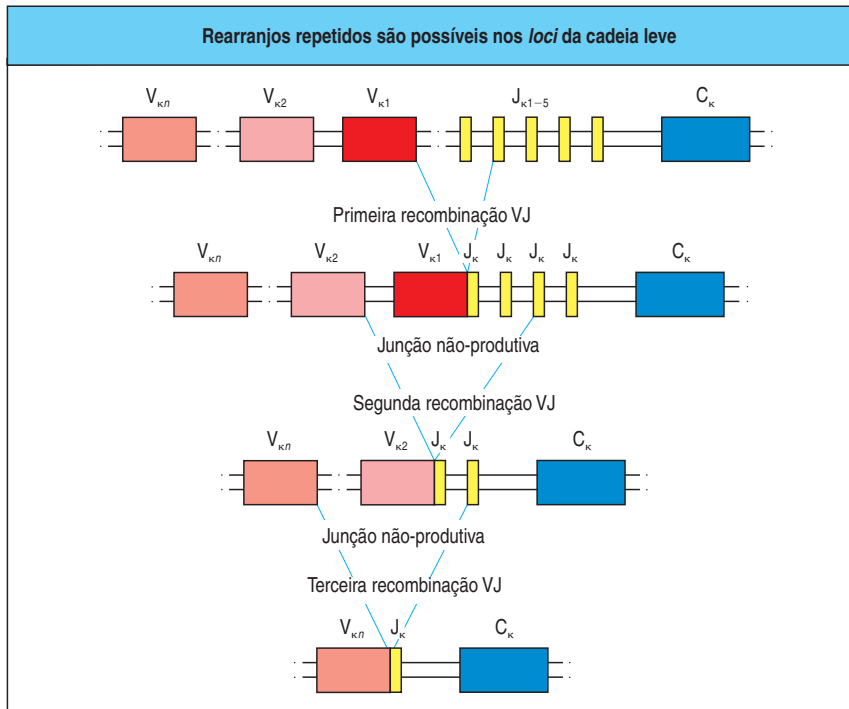


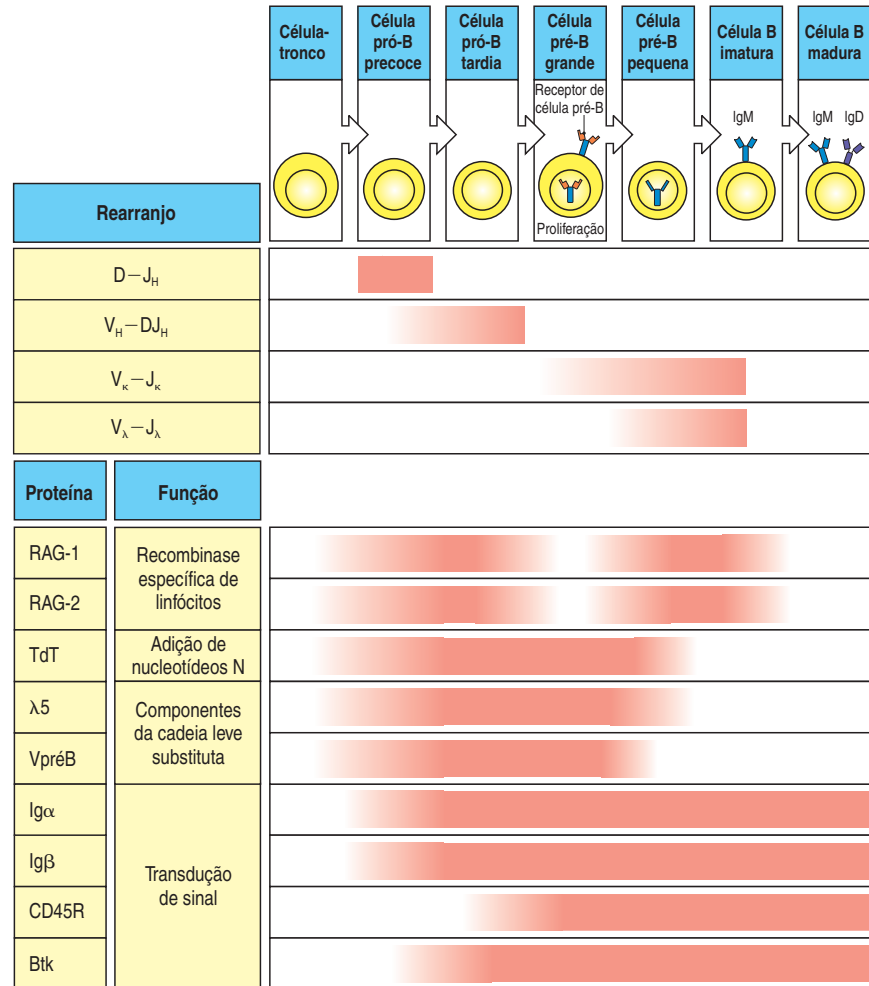
Figura 7.9 O rearranjo gênico não-produtivo da cadeia leve pode ser resgatado por meio de outro rearranjo gênico. A organização dos loci da cadeia leve nos camundongos e no homem oferece muitas oportunidades para o resgate das células pré-B que fazem inicialmente um rearranjo fora da fase de leitura. O resgate da cadeia leve é ilustrado para o locus humano κ . Se o primeiro rearranjo não é produtivo, um segmento gênico 5' V_{κ} pode recombinar com um segmento gênico 3' J_{κ} para remover a junção fora da fase de leitura e trocar por outra. Em princípio, isso pode acontecer até cinco vezes em cada cromossoma, porque existem cinco segmentos gênicos juncionais J_{κ} nos humanos. Se todos os rearranjos dos genes κ falham na produção de uma junção produtiva da cadeia pesada, pode ocorrer um rearranjo gênico da cadeia λ (não apresentado; ver Figura 7.11).

ligações em fase de leitura bem sucedidas por cerca de 30 a 60 vezes antes que elas se tornem células pré-B pequenas em repouso. Uma célula pré-B com um determinado rearranjo de gene de cadeia pesada dá origem a várias células pré-B pequenas. As proteínas RAG são novamente produzidas nas células pré-B pequenas e inicia-se o rearranjo no locus de cadeia leve. Cada uma dessas células pode produzir um rearranjo distinto no gene de cadeia leve e assim dar origem a várias células com muitas especificidades distintas para antígenos a partir de uma única célula pré-B, fazendo uma importante contribuição para a diversidade geral de receptores de células B.

O rearranjo de cadeia leve também apresenta exclusão alélica. Os rearranjos no locus de cadeia leve geralmente ocorrem em um alelo de cada vez. O locus de cadeia leve não possui o segmento D e os rearranjos ocorrem pela ligação V com J, e, se um determinado rearranjo VJ falha na produção de uma cadeia leve funcional, podem ocorrer repetidos rearranjos dos segmentos V e J inúteis no mesmo alelo (Figura 7.9). Várias tentativas de produzir rearranjos nos genes de cadeia leve podem, portanto, ocorrer em um cromossoma antes de iniciar qualquer rearranjo no segundo cromossoma. Isto aumenta consideravelmente as chances da eventual produção de uma cadeia leve intacta, principalmente porque há dois loci de cadeia leve diferentes. Como resultado, muitas células que atingem o estágio de pré-B são bem sucedidas na produção de uma progênie que possui moléculas de IgM intactas e então podem ser classificadas como **células B imaturas**. A Figura 7.10 apresenta algumas das proteínas envolvidas na recombinação V(D)J e mostra como a sua expressão é regulada durante o desenvolvimento da célula B. A Figura 7.11 resume os estágios do desenvolvimento das células B até o ponto de reunião de uma imunoglobulina de superfície completa, indicando os pontos nos quais uma célula B em desenvolvimento pode ser perdida como resultado de uma falha na produção de uma união produtiva.

Assim como a exclusão alélica, as cadeias leves também sofrem **exclusão isotípica**, isto é, a expressão de somente um tipo de cadeia leve, κ ou λ por uma determinada célula B. Em seres humanos e em camundongos, o locus da cadeia leve κ tende a rearranjar antes do locus λ . Isso foi inicialmente deduzido pela observação de que células de mieloma secretoras de cadeias λ geralmente possuem os

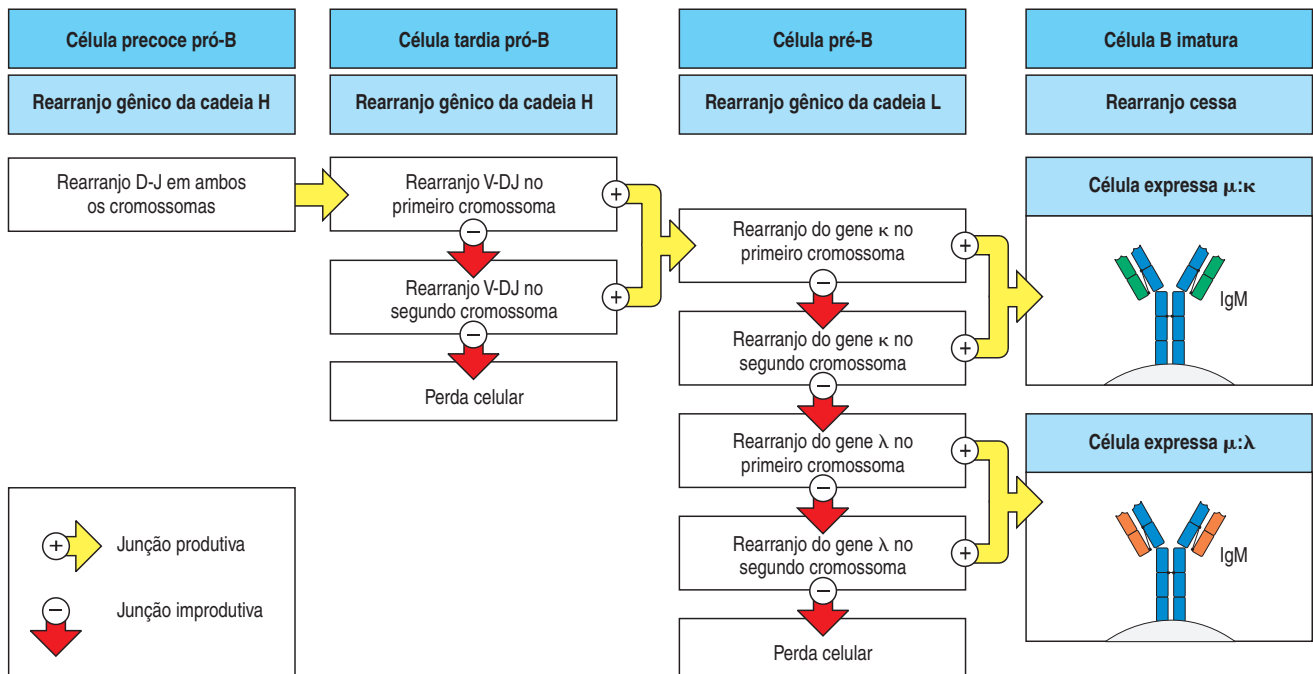
Figura 7.10 Expressão das proteínas envolvidas no rearranjo gênico e na produção dos receptores de células pré-B e células B. As proteínas aqui apresentadas foram incluídas devido a sua importância comprovada na sequência de desenvolvimento, principalmente baseada em dados obtidos em estudos com camundongos. A sequência temporal de rearranjos gênicos também está incluída. A contribuição de cada uma no desenvolvimento das células B é discutida no texto. As proteínas de sinalização e os fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento das células da linhagem B precoces estão descritas na Figura 7.6.



genes de cadeia leve κ e λ rearranjados, ao passo que os mielomas que secretam cadeias κ , em geral, têm somente os genes de cadeia leve κ rearranjados. Essa ordem é ocasionalmente invertida, embora o rearranjo do gene λ absolutamente não exija um rearranjo anterior dos genes κ . A proporção entre a expressão de κ e a expressão de λ nas células B maduras varia de um extremo ao outro em diferentes espécies. Em camundongos e ratos, é de 95% para κ e 5% para λ . No homem, é tipicamente 65%:35% e em gatos é 5%:95%, o oposto do que ocorre em camundongos. Essas proporções correlacionam-se fortemente com o número de segmentos gênicos V_{κ} e V_{λ} funcionais no genoma de cada espécie. Além disso, refletem a cinética e a eficiência dos rearranjos nos segmentos gênicos. A proporção κ : λ em populações de linfócitos maduros é usada em diagnósticos clínicos, pois uma proporção κ : λ aberrante indica a dominância de um clone e a presença de uma doença linfo-proliferativa que pode ser maligna.

7-6 Células B imaturas são avaliadas para autorreatividade antes de deixar a medula óssea

Após o pareamento de uma cadeia leve rearranjada com uma cadeia μ , a IgM pode ser expressa na superfície celular (sIgM) e a célula pré-B torna-se uma **célula B imatura**. Nesse estágio, o receptor de antígeno é inicialmente avaliado para tolerância aos autoantígenos. A tolerância produzida neste estágio de desenvolvimento do repertório de células B é conhecida como **tolerância central** porque ocorre em um órgão linfóide central, a medula óssea. Como veremos posterior-



mente no Capítulo 14, as células B autorreativas que escapam deste teste e prosseguem sua maturação ainda podem ser removidas do repertório após terem deixado a medula óssea. Este processo é conhecido como **tolerância periférica**.

Na medula óssea, o destino das células B imaturas depende dos sinais emitidos pela sIgM durante sua interação com o ambiente. A sIgM associa-se a uma Igα ou Igβ para formar um complexo receptor de célula B funcional (ver Seção 6-8). A sinalização da Igα é particularmente importante para coordenar a emigração das células B da medula óssea e/ou sua sobrevivência na periferia, pois camundongos que expressam Igα com um domínio citoplasmático truncado que não pode sinalizar para o interior da célula apresentam uma redução quatro vezes menor no número de células B imaturas na medula óssea e um número 100 vezes menor de células B periféricas.

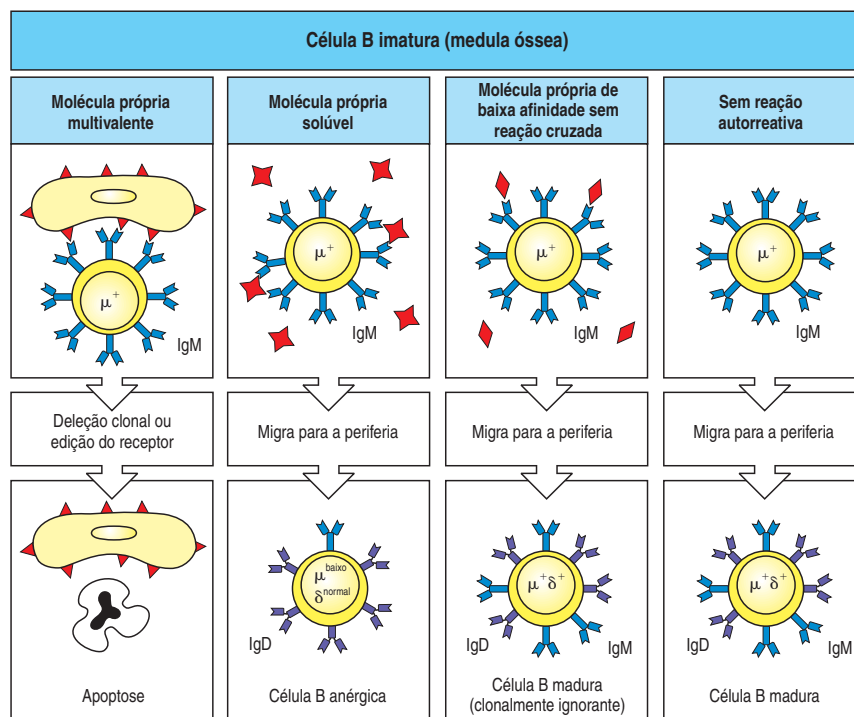
As células B imaturas que não apresentam forte reatividade aos autoantígenos podem maturar. Elas deixam a medula óssea pelos sinusoides e entram no seio central e são levadas pelo sangue venoso até o baço. Entretanto, se o receptor recém-expresso encontra na medula óssea um antígeno que faz uma forte ligação cruzada, isto é, se a célula B é fortemente autorreativa, o desenvolvimento é interrompido e a célula não irá maturar. Este fato foi inicialmente demonstrado por experimentos nos quais os receptores de antígeno das células B imaturas eram estimulados experimentalmente *in vivo* utilizando-se anticorpos anticadeia μ (ver Apêndice I, Seção A-10) e o resultado era a eliminação das células B imaturas.

Experimentos mais recentes usando camundongos que expressam transgenes que reforçam a expressão de receptores de células B autorreativos confirmaram essas observações iniciais, mas também mostraram que a eliminação imediata não é o único resultado possível de ligar a um antígeno próprio. Na verdade, há quatro destinos possíveis para as células B imaturas autorreativas, dependendo da natureza do ligante que elas reconhecem (Figura 7.2). Esses destinos são morte celular por apoptose ou deleção clonal, produção de um novo receptor por um processo conhecido como editoramento do receptor, indução de um estado permanente de irresponsividade, ou anergia, contra o antígeno, e ignorância imunológica. Uma célula ignorante imunologicamente é definida como aquela que possui afinidade para um autoantígeno, mas não detecta o autoantígeno porque o

Figura 7.11 Os estágios nos rearranjos gênicos da imunoglobulina, nos quais células podem ser perdidas. O programa de desenvolvimento rearranja o locus da cadeia pesada (cadeia H) primeiro e depois os loci da cadeia leve (cadeia L). As células são autorizadas a progredir para o próximo estágio quando um rearranjo produtivo acontece. Cada rearranjo possui uma chance em três de ser bem sucedido, mas, se na primeira tentativa é não-produtivo, o desenvolvimento é suspenso e existe uma nova chance para uma ou mais tentativas. Então, por matemática simples, quatro em nove rearranjos dão origem à cadeia pesada. A extensão para repetidos rearranjos é maior para os loci da cadeia leve (ver Figura 7.9). Dessa forma, menos células são perdidas na transição entre os estágios da célula pré-B e célula B imatura do que durante o estágio da célula pró-B e pré-B.

Figura 7.12 A ligação de moléculas próprias na medula óssea pode levar à morte ou à inativação das células B imaturas. Quadros à esquerda: quando as células B em desenvolvimento expressam receptores que reconhecem ligantes multivalentes, moléculas de superfície celular ubíquas como o MHC, por exemplo, esses receptores são removidos do repertório. As células B ou sofrem a edição do receptor (ver Figura 7.27), de modo que a especificidade do receptor autorreativo é deletada, ou sofrem morte celular programada ou apoptose (deleção clonal).

Quadros centrais à esquerda: as células B imaturas que ligam antígenos próprios solúveis, capazes de fazer uma reação cruzada com o receptor da célula B, tornam-se não-responsivas ao antígeno (anérgicas) e carregam pouca IgM de superfície. Elas migram para a periferia onde expressam IgD, mas permanecem anérgicas e são rapidamente removidas quando em competição com outras células B na periferia. Quadros do centro, à direita: as células B imaturas que se ligam aos antígenos monovalentes ou antígenos próprios solúveis de baixa afinidade não recebem nenhum sinal como resultado dessa interação e maturam normalmente para expressar ambas as IgM e IgD na superfície celular. Tais células são potencialmente autorreativas e são ditas ser clonalmente ignorantes, pois seu ligante está presente, mas é incapaz de ativá-las. Quadros à direita: as células B imaturas que não encontram o antígeno amadurecem normalmente; elas migram da medula óssea para os tecidos linfoides periféricos, onde se tornam células B maduras recirculantes, carregando ambas IgM e IgD na sua superfície.



antígeno está sequestrado, está em baixas concentrações ou não ativa o receptor de células. Devido ao fato de que células ignorantes podem ser (e, de fato, são) ativadas sob determinadas condições como inflamação ou quando os autoantígenos atingem altas concentrações incomuns, elas não devem ser consideradas inertes, e são fundamentalmente diferentes das células não-reativas que nunca poderão ser ativadas por autoantígenos.

A **deleção clonal**, ou a remoção das células de uma determinada especificidade de antígeno do repertório parece predominar quando o autoantígeno que interage é multivalente. O resultado do encontro com um antígeno multivalente foi testado em camundongos transgênicos para a cadeia de imunoglobulina específica para H-2K^b e para as moléculas do MHC de classe I. Em tais camundongos, quase todas as células B que se desenvolvem possuem uma imunoglobulina anti-MHC, como sIgM. Se o camundongo transgênico não expressar o H-2K^b, um número normal de células B irá se desenvolver, todas portando o receptor codificado pelo transgene anti-H-2K^b. No entanto, em camundongos que expressam o H-2K^b e a imunoglobulina do transgene, o desenvolvimento da célula B é interrompido. Um número normal de células pré-B e células B imaturas é encontrado, mas as células B que expressam a imunoglobulina anti-H-2K^b como sIgM nunca matura para popular o baço e os linfonodos; ao invés disso, a maioria dessas células B imaturas morrem por apoptose na medula óssea.

Entretanto, a deleção clonal não é o único destino dos linfócitos com receptores autorreativos. Há um intervalo antes da morte celular, durante o qual as células B autorreativas podem ser recuperadas por rearranjos gênicos posteriores, que substituem os receptores autorreativos, por um novo receptor que não seja autorreativo. Este mecanismo é denominado **edição do receptor** (Figura 7.13). Quando uma célula B imatura expressa pela primeira vez uma cadeia leve, produzindo uma sIgM, a proteína RAG ainda pode ser produzida. Se o receptor não for autorreativo e não existir uma forte reatividade cruzada da sIgM, o rearranjo gênico é interrompido, e a célula B continua seu desenvolvimento. A quantidade de proteína RAG começa a diminuir, sem desaparecer completamente, até que a célula B tenha concluído sua maturação no baço. Contudo, com um receptor autorreativo ocorre uma forte reatividade cruzada com a sIgM, como resultado do encontro

Figura 7.13 A troca das cadeias leves por edição do receptor pode resgatar algumas células B autorreativas pela mudança da sua especificidade antígenoica. Quando uma célula B em desenvolvimento expressa receptores antigênicos que são ligados fortemente por ligações cruzadas a antígenos próprios multivalentes, como as moléculas do MHC na superfície celular (quadro superior), seu desenvolvimento é detido. A célula diminui a expressão de IgM de superfície e não desliga a expressão dos genes *RAG* (segundo quadro). A síntese contínua das proteínas *RAG* permite à célula continuar o rearranjo gênico da cadeia leve.

Isso usualmente leva a um novo rearranjo produtivo e à expressão de uma nova cadeia leve, que combina com a prévia cadeia pesada para formar um novo receptor (edição de receptor, terceiro quadro). Se esse novo receptor é improdutivo, a célula é “resgatada” e continua o desenvolvimento normal, tal como uma célula que nunca reagiu com o próprio (quadro inferior à direita). Se a célula permanece autorreativa, ela pode ser resgatada por outro ciclo de rearranjo, mas se ela continua a reagir fortemente com o próprio, ela sofrerá morte celular programada (apoptose) e será deletada do repertório (deleção clonal, quadro inferior à esquerda).

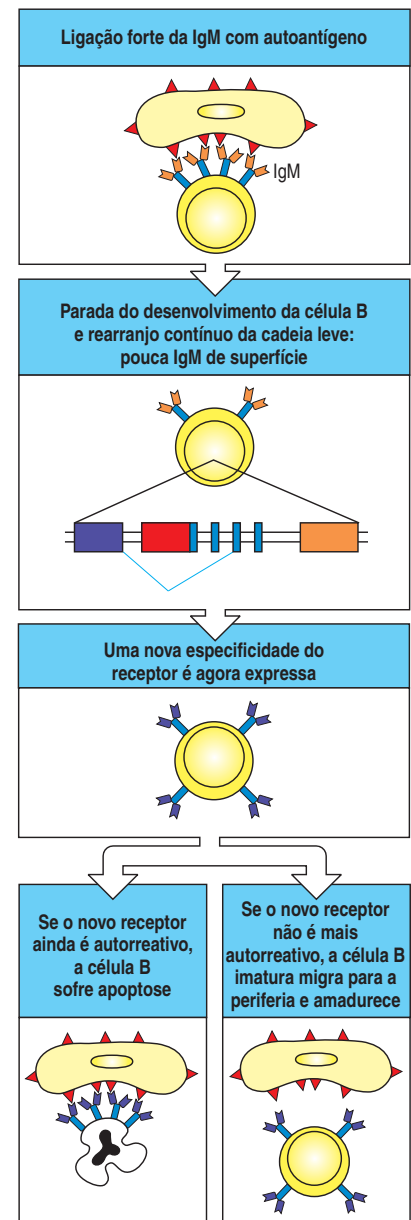
com um autoantígeno, o desenvolvimento é interrompido, e a expressão do gene *RAG* continua. Portanto, o rearranjo dos genes de cadeia leve também continua, como descrito na Figura 7.9. Esses rearranjos secundários podem resgatar as células B imaturas autorreativas por deleção do gene de cadeia leve autorreativo e pela substituição por outra sequência. Se a cadeia leve expressa por esse novo rearranjo não for autorreativa, a célula continua seu desenvolvimento normalmente. Se o receptor permanece autorreativo, o rearranjo continua até que um receptor não-autorreativo seja produzido ou até que haja segmentos gênicos V e J ainda não-utilizados. As células que permanecem autorreativas sofrem apoptose.

A edição do receptor foi, definitivamente, demonstrada em camundongos portadores de transgenes para autoanticorpos contra cadeias pesadas ou leves que foram colocados nos loci das imunoglobulinas pelo método de recombinação homóloga (ver Apêndice I, Seção A-47). O transgene imita o rearranjo gênico primário e está circundado por segmentos gênicos endógenos que não foram utilizados. Em camundongos que expressam o antígeno reconhecido pelo receptor codificado pelo transgene, as células B maduras que emergem na periferia usam os segmentos gênicos vizinhos para os rearranjos posteriores que substituem o transgene da cadeia leve autorreativa por um gene rearranjado que não seja autorreativo.

Não está claro se a edição de receptor ocorre nos genes de cadeia pesada. Não existem segmentos gênicos D no locus de cadeia pesada rearranjado, de modo que novos rearranjos não podem ocorrer pelos mecanismos normais e, ao mesmo tempo, remover os pré-existentes. Em vez disso, um processo de substituição da região V_H pode utilizar sequências sinalizadoras de recombinação em um evento de recombinação que troca o segmento do gene V do rearranjo autorreativo por um novo segmento gênico V. Isso foi observado em alguns tumores de células B, mas não sabemos se isso ocorre durante o desenvolvimento de células B normais em resposta aos sinais de receptores de células B autorreativos.

Acreditava-se que a produção bem sucedida de uma cadeia pesada e de uma cadeia leve causava a parada, quase instantânea, de rearranjos posteriores no locus da cadeia leve e que isso assegurava ambos os processos de exclusão alélica e isotópica. A capacidade inesperada das células B autorreativas de prosseguir os rearranjos de seus genes de cadeia leve, mesmo após terem produzido um rearranjo produtivo, levantou questões a respeito desse suposto mecanismo de exclusão alélica.

Sem dúvida, o declínio nos níveis da proteína *RAG* que ocorre após um rearranjo não-próprio bem sucedido é crucial para a manutenção da exclusão alélica, pois reduzirá a chance de um rearranjo subsequente. Além disso, qualquer rearranjo produtivo adicional que ainda possa ocorrer não necessariamente deverá romper a exclusão alélica. Se ocorrer no mesmo cromossoma, ele eliminará um rearranjo produtivo preexistente, mas se ocorrer no outro cromossoma, ele pode ser não-produtivo em dois a cada três casos. Assim, a observação da redução dos níveis da proteína *RAG* pode ser o mecanismo principal, senão o único, além da exclusão alélica do locus da cadeia leve. Consistente com essa ideia parece que a exclusão alélica não é absoluta, já que as células B que expressam duas cadeias leves são raras.



Até agora, discutimos o destino das células B recém-formadas que sofrem ligação cruzada multivalente nas suas sIgM. Aquelas células B imaturas que ligam fracamente antígenos de reação cruzada de baixa valência, como pequenas proteínas solúveis, respondem de forma distinta. Nesse caso, as células B autorreativas tendem a ser inativadas e entram em um estado de permanente insensibilidade, ou **anergia**, mas não morrem imediatamente (ver Figura 7.12). As células B **anérgicas** não podem ser ativadas pelos seus antígenos específicos, mesmo com auxílio de células T específicas ao antígeno. Novamente, esse fenômeno foi elucidado utilizando-se camundongos transgênicos. Quando a lisozima do ovo de galinha (HEL) é expressa na forma solúvel por um transgene em camundongos que são também transgênicos para anticorpos anti-HEL de alta afinidade, as células B HEL-específicas amadurecem, mas são incapazes de responder ao antígeno. As células anérgicas retêm suas IgM e transportam uma pequena quantidade para a superfície. Além disso, elas desenvolvem um bloqueio parcial na transdução de sinais, de modo que, apesar dos níveis normais de sIgD de superfície ligados à HEL, as células não podem ser estimuladas pela reação cruzada desse receptor. Parece que esse bloqueio na transdução de sinais ocorre em uma etapa anterior à fosforilação das cadeias $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, embora o momento exato ainda não seja conhecido. O defeito de sinalização pode envolver a incapacidade das moléculas do receptor de célula B, nas células B tolerantes, de entrar nas regiões da membrana celular onde outras moléculas importantes de sinalização normalmente segregam para transmitir um sinal completo após a ligação com o antígeno. Além disso, as células que receberam um sinal anérgico podem aumentar a expressão de moléculas que inibem a sinalização.

A migração das células B anérgicas nos órgãos linfoides periféricos também está alterada, e seu tempo de vida e sua habilidade para competir com células B imunocompetentes está comprometida. Em circunstâncias normais, quando as células B anérgicas que se ligam aos autoantígenos solúveis são minoria, as células B anérgicas que se ligam aos antígenos solúveis com alta afinidade são retidas nas áreas de células T dos tecidos linfoides periféricos e são excluídas dos folículos linfoides. As células B anérgicas não podem ser ativadas por células T, já que todas as células T são tolerantes aos antígenos solúveis. Em vez disso, elas morrem relativamente rápido, talvez devido à falha de sinais de sobrevivência das células T. Isso garante que as populações de células B periféricas de vida longa estejam livres das células B potencialmente autorreativas.

O quarto destino potencial das células B imaturas autorreativas é nada acontecer a elas. Elas permanecem em um estado de ignorância imunológica para os seus autoantígenos (ver Figura 7.12). Está claro que algumas células B com afinidade fraca, mas definida para autoantígenos, desenvolvem-se como se não fossem células autorreativas. Tais células B não respondem à presença do seu autoantígeno porque ele interage tão fracamente com o receptor que poucos sinais intracelulares, se algum, são emitidos após a ligação. Alternativamente, algumas células B autorreativas talvez não encontrem seus autoantígenos nesse estágio, porque eles não estão acessíveis às células B em desenvolvimento na medula óssea e no baço. Essa maturação das células B reflete um equilíbrio que o sistema imune realiza por meio da remoção de toda a autorreatividade, mantendo a capacidade de resposta aos patógenos. Se a eliminação das células autorreativas fosse muito eficiente, o repertório de receptores poderia tornar-se muito limitado e, dessa forma, incapaz de reconhecer uma grande variedade de patógenos. Algumas doenças autoimunes talvez sejam o preço desse equilíbrio, porque é muito provável que esses linfócitos autorreativos de baixa afinidade possam ser ativados e causar doença sob certas circunstâncias. Assim, acredita-se que essas células sejam as causadoras das doenças autoimunes. Normalmente, contudo, as células B ignorantes permanecerão inativas pela ausência do auxílio da célula T, pela contínua inacessibilidade ao antígeno ou pela tolerância que pode ser induzida em células B maduras, como será discutido no Capítulo 14, no qual descreveremos as doenças autoimunes.

Resumo

Até o momento, seguimos o desenvolvimento das células B desde o progenitor mais precoce na medula óssea até o estágio de célula B imatura quando está pronta para se dirigir aos tecidos linfoides periféricos. Primeiramente, ocorre o rearranjo no locus de cadeia pesada e, se este for bem sucedido, uma cadeia μ é produzida, a qual vai se combinar a uma cadeia leve substituta para formar o receptor de célula pré-B. Este é o primeiro ponto de verificação no desenvolvimento da célula B. A produção de um receptor de célula pré-B sinaliza o rearranjo do gene de cadeia pesada bem sucedido, interrompendo esse rearranjo e reforçando a exclusão alélica. Isso também inicia a proliferação das células pré-B, produzindo uma progênie numerosa na qual podem ocorrer rearranjos de cadeia leve subsequentes. Se o rearranjo de cadeia leve inicial for produtivo, forma-se uma imunoglobulina completa com o receptor de célula B e, novamente, o rearranjo é interrompido e a célula B continua seu desenvolvimento. Se o primeiro rearranjo de cadeia leve não for bem sucedido, o rearranjo continua até que seja produzido um rearranjo produtivo ou que todas as regiões J sejam usadas. Se nenhum rearranjo gênico produzido for bem sucedido, a célula B em desenvolvimento morre. Na próxima seção veremos o desenvolvimento das células T no timo e, a seguir, discutiremos as células B e T juntas no povoamento dos tecidos linfoides periféricos.

Desenvolvimento dos linfócitos T no timo

As células T se desenvolvem de progenitores derivados das células-tronco hematopoiéticas pluripotentes na medula óssea e migram, através da corrente sanguínea, para o timo, onde maturam (Figura 7.14). Por essa razão elas são chamadas linfócitos timo-dependentes (T) ou células T. O desenvolvimento das células T é semelhante ao das células B, incluindo as etapas ordenadas de rearranjos dos genes dos

Figura 7.14 As células T se desenvolvem no timo e migram para os órgãos linfoides periféricos onde serão ativadas por antígenos estranhos. As células precursoras das células T migram da medula óssea para o timo, onde os genes do receptor de célula T são rearranjados (primeiro quadro); os receptores T $\alpha:\beta$ que são compatíveis com moléculas do próprio MHC transmitem um sinal de sobrevivência na interação com o epitélio tímico, levando à seleção positiva das células que possuem esses receptores. Os receptores autorreativos transmitem um sinal que leva a morte celular e são, dessa maneira, removidos do repertório em um processo de seleção negativa (segundo quadro). As células T que sobrevivem à seleção maturam e deixam o timo para circular na periferia; elas deixam o sangue repetidamente para migrar pelos órgãos linfoides periféricos, onde podem encontrar seu antígeno estranho específico e tornar-se ativadas (terceiro quadro). A ativação leva à expansão clonal e diferenciação em células T efetoras. Essas são atraídas para locais de infecção, onde podem matar células infectadas ou ativar macrófagos (quarto quadro); outras células são atraídas para as áreas de células B, onde auxiliam na ativação da resposta de anticorpo (não mostrado).

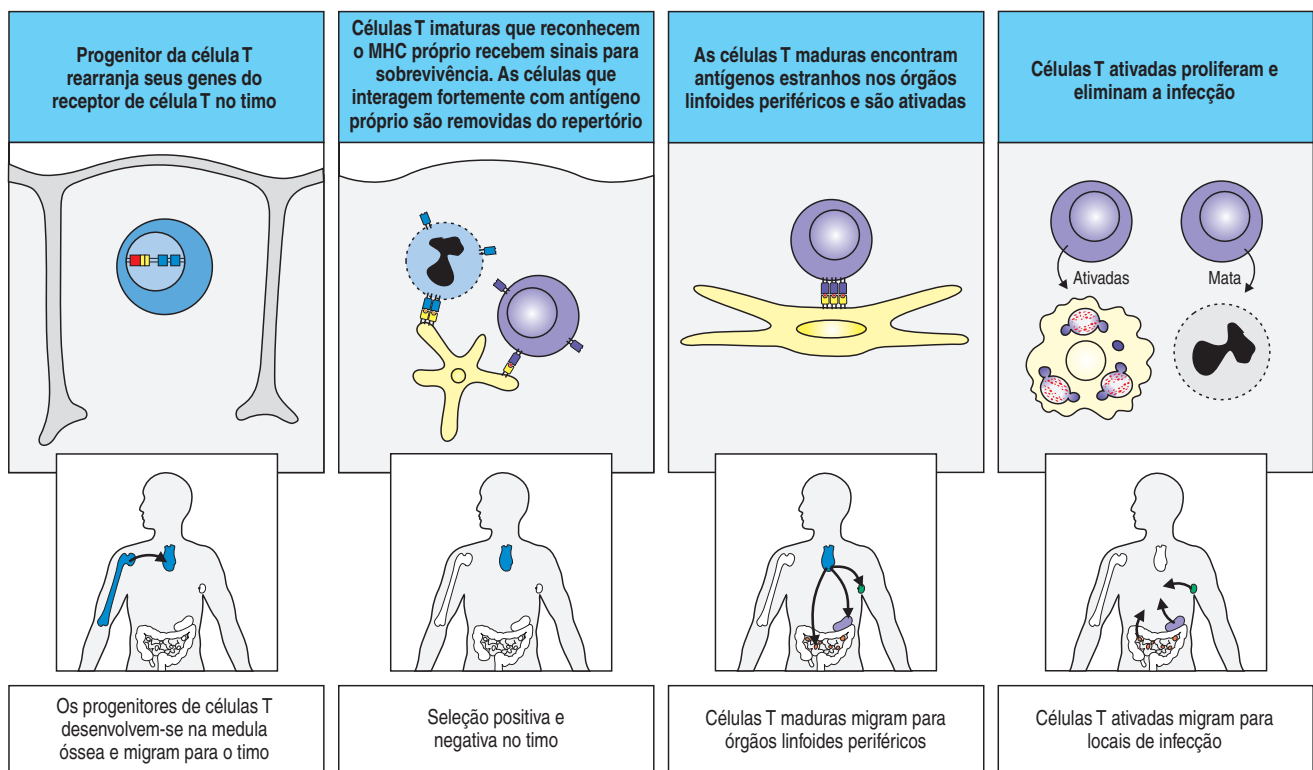
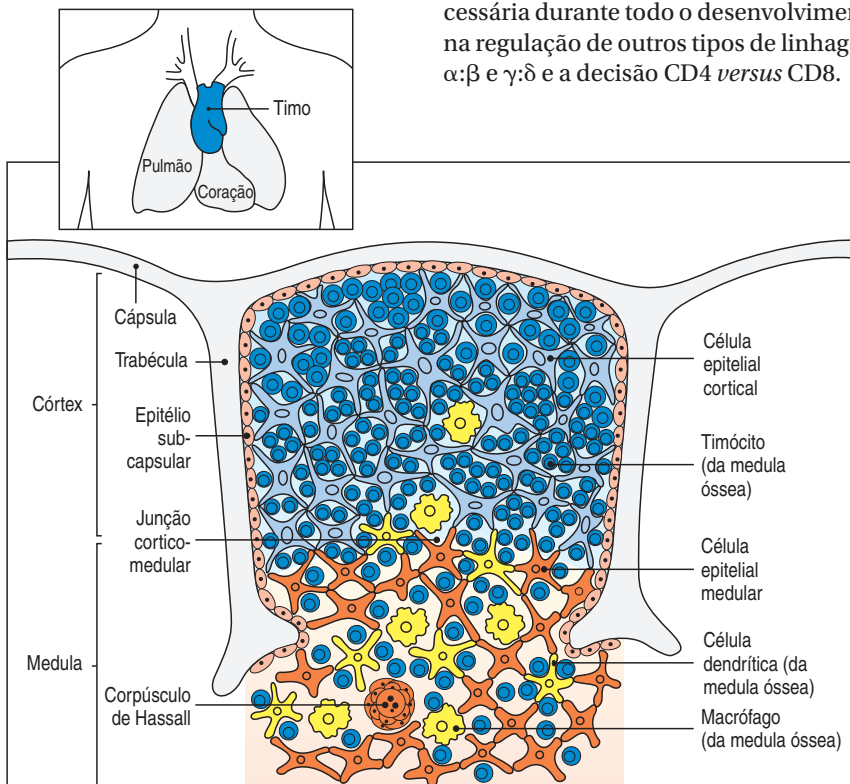


Figura 7.15 A organização celular do timo humano. O timo está localizado na cavidade torácica do corpo, acima do coração, e é composto por vários lóbulos, constituídos por discretas regiões corticais (mais externa) e medulares (centrais). Como mostrado no diagrama à esquerda, o córtex consiste em timócitos imaturos (azul escuro), células epiteliais corticais ramificadas (azul claro), às quais os timócitos corticais imaturos estão diretamente associados, e macrófagos espalhados (amarelo), que estão envolvidos na remoção de timócitos apoptóticos. A medula consiste em timócitos maduros (azul escuro) e células epiteliais medulares (laranja), macrófagos (amarelo) e células dendríticas (amarelo) originadas na medula óssea. Os corpúsculos de Hassall são provavelmente locais para destruição celular. Os timócitos na camada celular mais externa são células imaturas em proliferação, ao passo que os timócitos corticais mais internos são principalmente células T imaturas sofrendo seleção tímica. A fotografia mostra uma secção equivalente a um timo humano, corado com hematoxilina e eosina. O córtex está fortemente corado, ao passo que a medula mostra-se fracamente corada. O grande corpo na medula é um corpúsculo de Hassall. (Cortesia de C.J. Howe.)

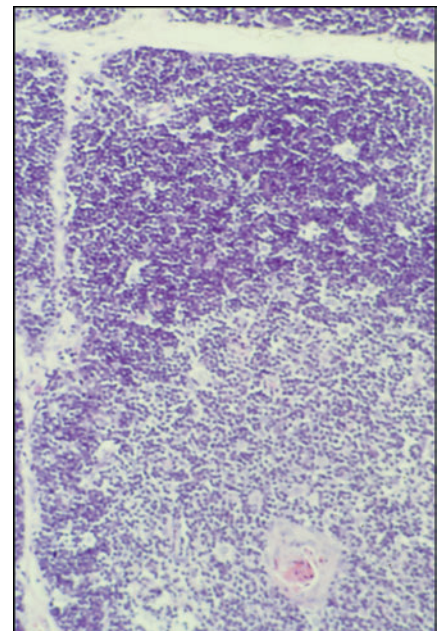


receptores de antígenos, a verificação sequencial do rearranjo gênico bem sucedido e a eventual formação de um receptor de antígeno heterodimérico completo. Além disso, o desenvolvimento do linfócito T no timo inclui alguns processos que não ocorrem nas células B, como a produção de duas linhagens distintas de células T, a linhagem $\gamma\delta$ e a linhagem $\alpha\beta$, as quais expressam genes de receptores de antígenos distintos. As células T em desenvolvimento também passam por um extenso processo seletivo que depende das interações com as células tímicas e que moldam o repertório de células T maduras, garantindo a restrição ao próprio MHC bem como a autotolerância. Iniciaremos com uma visão geral sobre os estágios do desenvolvimento dos timócitos e seu relacionamento com a anatomia tímica antes de analisarmos os rearranjos gênicos e os mecanismos de seleção.

7-7 Os progenitores de células T se originam na medula óssea, mas todos os eventos importantes do seu desenvolvimento ocorrem no timo

O timo é um órgão linfóide localizado no tórax ântero-superior, logo acima do coração. Ele consiste em numerosos lóbulos, cada um claramente diferenciado em uma região cortical mais externa, o **córtex tímico**, e uma **medula** mais interna (Figura 7.15). Em indivíduos jovens, o timo contém muitos precursores de células T em desenvolvimento, embebidos em uma rede epitelial conhecida como **estroma tímico**, que proporciona um microambiente exclusivo para o desenvolvimento das células T, análogo àquele fornecido para as células B pelas células estromais da medula óssea.

Os linfócitos T se desenvolvem a partir de um progenitor linfóide comum na medula óssea, que também origina as células B. Alguns desses progenitores deixam a medula óssea e migram para o timo (Figura 7.14). No timo, a célula progenitora recebe um sinal, provavelmente das células estromais, que é transduzido pelo receptor denominado Notch1 que ativa genes específicos. A sinalização via Notch é amplamente utilizada no desenvolvimento animal para especificar a diferenciação de tecidos; no desenvolvimento dos linfócitos, o sinal Notch instrui o precursor ao comprometimento com a linhagem de células T, em vez da linhagem B. Embora os detalhes ainda não estejam completos, a sinalização do Notch é necessária durante todo o desenvolvimento dos linfócitos T e acredita-se que auxilie na regulação de outros tipos de linhagens de células T, incluindo a escolha entre a $\alpha\beta$ e $\gamma\delta$ e a decisão CD4 *versus* CD8.



O epitélio tímico surge precocemente no desenvolvimento embrionário das estruturas endodérmicas conhecidas como terceira bolsa faríngea e terceiro sulco branquial. Juntos, esses tecidos epiteliais formam um timo rudimentar ou **esboço tímico**. O esboço tímico atrai, então, células de origem hematopoiética que o colonizam; estas dão origem a um grande número de **timócitos**, os quais estão comprometidos com a linhagem de células T e com as **células dendríticas intratímicas**. Os timócitos não são simplesmente passageiros no timo. Eles influenciam a organização das células epiteliais tímicas das quais depende sua sobrevivência, induzindo a formação de uma estrutura epitelial reticular que circunda os timócitos em desenvolvimento (Figura 7.16). O timo é independentemente colonizado por inúmeros macrófagos, igualmente originados da medula óssea.

A arquitetura celular do timo humano é ilustrada na Figura 7.15. As células derivadas da medula óssea são diferencialmente distribuídas entre o córtex e a medula do timo. O córtex contém somente timócitos imaturos e macrófagos dispersos, sendo que os timócitos mais maduros, juntamente com células dendríticas e macrófagos, são encontrados na medula. Essa distribuição reflete eventos diferenciais do desenvolvimento que ocorre nesses dois compartimentos.

A importância do timo na imunidade foi primeiramente descoberta em experimentos com camundongos. De fato, grande parte do nosso conhecimento sobre o desenvolvimento das células T no timo provém de estudos em camundongos. Foi observado que a remoção cirúrgica do timo (**timectomia**) ao nascimento resulta em um camundongo imunodeficiente, focalizando o interesse nesse órgão, em uma época em que as diferenças entre as células B e T de mamíferos ainda não estavam bem definidas. Muitas evidências foram acumuladas desde então para se estabelecer a importância do timo no desenvolvimento das células T, incluindo as observações de crianças imunodeficientes. Por exemplo, na **síndrome de DiGeorge** no homem e na mutação **nude** no camundongo, o timo não se forma, e o indivíduo afetado produz linfócitos B, mas poucos linfócitos T. A síndrome de DiGeorge é uma combinação complexa de defeitos cardíacos, faciais, endócrinos e imunes associados a deleções no cromossoma 22q11, enquanto a mutação **nude** é um defeito no gene para Whn, um fator de transcrição necessário à diferenciação terminal epitelial; esse nome é devido à ausência de pelos causada por essa mutação.

O papel crucial do estroma tímico na indução da diferenciação das células progenitoras derivadas da medula óssea pode ser demonstrado pelo enxerto de tecido entre dois camundongos mutantes, cada um carente de células T maduras por uma razão diferente. Em camundongos **nude**, o epitélio tímico falha em se diferenciar; já nos camundongos **scid**, os linfócitos B e T não se desenvolvem devido a um defeito no rearranjo gênico do receptor de antígeno (ver Seção 4-5). Enxertos recíprocos de timo e de medula óssea entre essas linhagens imunodeficientes mostram que os precursores de medula óssea do **nude** se desenvolvem normalmente em um timo **scid** (Figura 7.17). Assim, o defeito nos camundongos **nude** ocorre nas células estromais tímicas. O transplante de um timo **scid** para um camundongo **nude** leva ao desenvolvimento das células T. Contudo, a medula óssea **scid** não consegue desenvolver células T, mesmo em um receptor normal.

No camundongo, o timo continua a se desenvolver 3 a 4 semanas após o nascimento; no homem, o timo está plenamente desenvolvido no nascimento. A taxa de produção de células T pelo timo é maior antes da puberdade. Após a puberdade, o timo começa a encolher, e a produção de novas células T no adulto é mais baixa, embora continue produzindo células por toda a vida. Tanto no homem quanto em camundongos, a remoção do timo após a puberdade não é acompanhada por perda notável do número ou da função de células T. Assim, parece que, uma vez estabelecido o repertório das células T, a imunidade pode ser mantida sem a produção de um número significativo de novas células T. Em vez disso, o conjunto das células T periféricas é mantido por células T de longa duração e também pela divisão de algumas células T maduras.

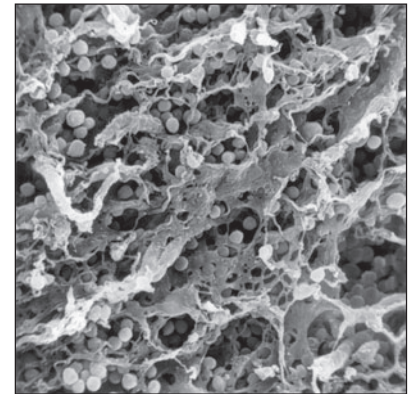
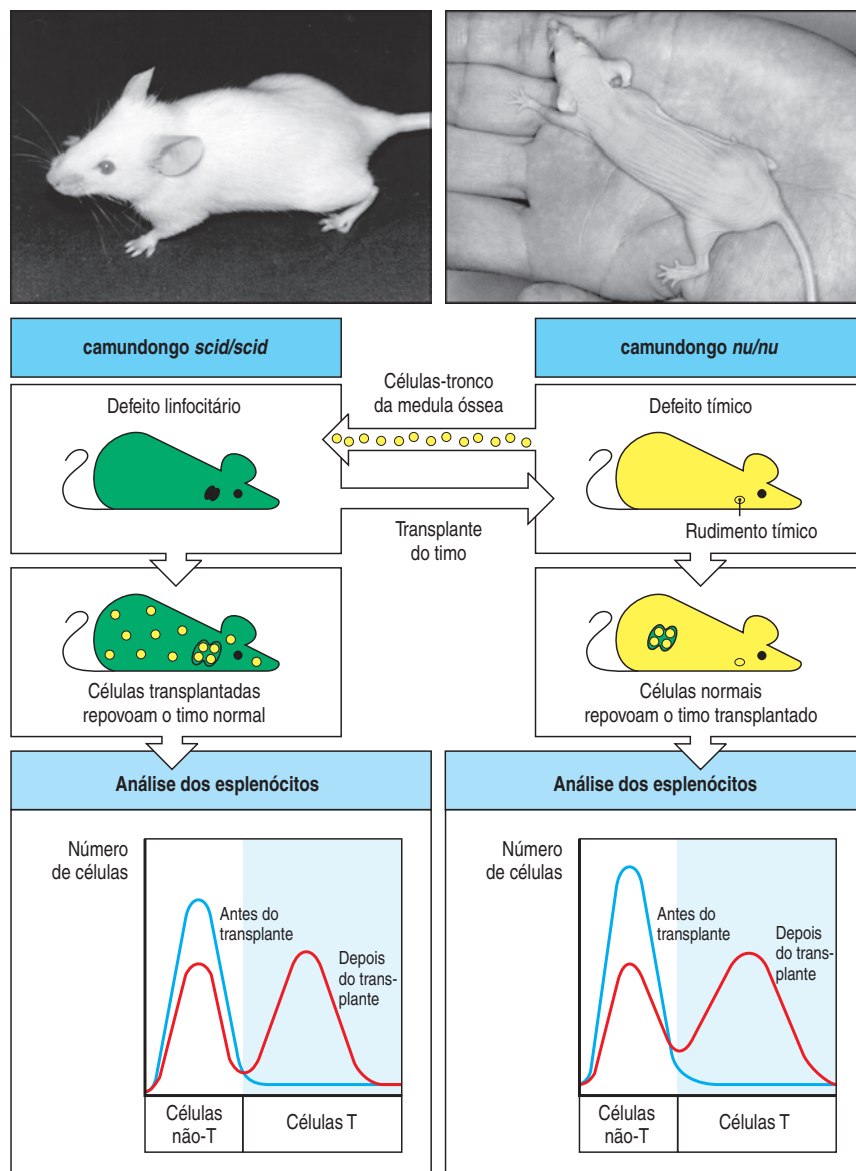


Figura 7.16 Células epiteliais do timo formam uma rede que envolve os timócitos em desenvolvimento. Nesta fotografia de microscopia de varredura do timo, os timócitos em desenvolvimento (células esféricas) ocupam os interstícios de uma extensa rede de células epiteliais. (Cortesia de W. van Ewijk.)

Figura 7.17 O timo é crucial para a maturação de células originadas da medula óssea em células T. Os camundongos com a mutação *scid* (fotografia à esquerda) possuem um defeito que previne a maturação do linfócito. Já os camundongos com a mutação *nude* (fotografia à direita) apresentam um defeito que afeta o desenvolvimento do epitélio cortical do timo. As células T não se desenvolvem em nenhuma dessas linhagens de camundongos: isso pode ser demonstrado pela coloração dos esplenócitos com anticorpos específicos para as células T maduras, que são, então, analisadas por citômetro de fluxo (ver Apêndice I, Seção A-22) e representadas por uma linha azul nos gráficos dos quadros inferiores. As células da medula óssea do camundongo *nude* podem restaurar as células T do camundongo *scid* (linha vermelha no gráfico à esquerda), mostrando que, no ambiente certo, as células da medula óssea do animal *nude* são intrinsecamente normais e capazes de produzir as células T. As células epiteliais tímicas do camundongo *scid* podem induzir a maturação das células T no camundongo *nude* (linha vermelha no gráfico à direita), demonstrando que o timo fornece o meio ambiente essencial ao desenvolvimento das células T.



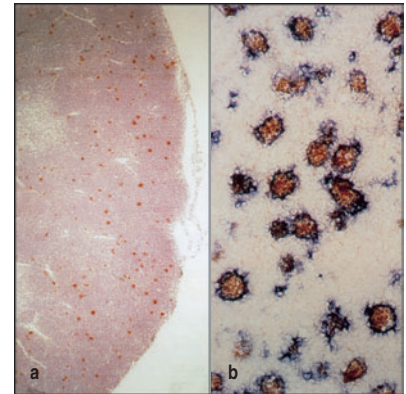
7-8 Os precursores das células T proliferam extensivamente no timo, mas a maioria morre no próprio órgão

Os precursores de células T da medula óssea que chegam ao timo passam até uma semana diferenciando-se antes de entrarem em uma fase de intensa proliferação. Em um camundongo adulto jovem, o timo contém cerca de 10^8 a 2×10^8 timócitos. Cerca de 5×10^7 novas células são produzidas diariamente no timo. No entanto, apenas cerca de 10^6 a 2×10^6 (aproximadamente 2-4%) dessas células deixarão o timo a cada dia como células T maduras. Apesar da disparidade entre o número de células T produzidas diariamente no timo e o número de células que deixam este órgão, o timo não continua a crescer em tamanho ou em número de células. Isso porque aproximadamente 98% dos timócitos que se desenvolvem no timo também morrem ali. Não se observa dano disseminado, indicando que a morte ocorre por apoptose e não por necrose (ver Seção 1-14).

As mudanças na membrana plasmática das células em apoptose levam a sua rápida fagocitose, e os corpos apoptóticos, que são resíduos de cromatina condensada, são observados no interior de macrófagos no córtex tímico (Figura 7.18). A

Figura 7.18 As células T em desenvolvimento que sofrem apoptose são ingeridas por macrófagos no córtex tímico. O quadro a mostra um corte através do córtex tímico e parte da medula que está corada para apoptose em vermelho. A fotografia da direita representa o córtex tímico. As células apoptóticas estão dispersas através do córtex, mas

algumas são raras na medula. O quadro b mostra um corte do córtex tímico em um aumento maior. As células apoptóticas estão coradas em vermelho, e os macrófagos, em azul. As células apoptóticas podem ser vistas dentro de macrófagos. Aumentos: quadro a, $\times 45$; quadro b, $\times 164$. (Cortesia de J. Sprent e C. Surh.)



aparente extravagância e o desperdício de timócitos são partes cruciais no desenvolvimento das células T, refletindo a intensa seleção que cada novo linfócito T sofre quanto a sua capacidade de reconhecer os complexos peptídeo próprio:MHC próprio e a sua autotolerância.

7-9 Estágios sucessivos no desenvolvimento dos timócitos são marcados por mudanças nas moléculas da superfície celular

Como no desenvolvimento das células B, os timócitos em desenvolvimento passam por uma série de fases distintas que podem ser identificadas por mudanças no *status* dos genes do receptor de célula T e sua expressão, bem como por mudanças de expressão de diversas proteínas de superfície celular, como o complexo CD3 (ver Seção 6-8) e os correceptores CD4 e CD8 (ver Seção 3-17). Essas mudanças na superfície celular refletem o estado de maturação funcional da célula. Combinações específicas de proteínas de superfície celular podem ser utilizadas como marcadores para as células T em diferentes estágios de diferenciação. Os principais estágios estão resumidos na Figura 7.19. Duas linhagens distintas de células T, $\alpha:\beta$ e $\gamma:\delta$, que possuem diferentes tipos de receptor de células T são produzidas precocemente no desenvolvimento das células T. Mais tarde, as células T $\alpha:\beta$ se desenvolvem em duas subpopulações funcionais distintas, as células T CD4 e CD8.

Quando as células progenitoras entram pela primeira vez no timo, vindas da medula óssea, elas não possuem a maior parte das moléculas de superfície características das células T maduras, e seus genes de receptores não estão recombinados. Essas células dão origem à principal população de células T $\alpha:\beta$ e a outra população menor de células T $\gamma:\delta$. Se injetados na circulação periférica, esses progenitores linfoides originam as células B e NK. As interações com o estroma tímico ativam a fase inicial de diferenciação para a linhagem das células T e são sucedidas pela proliferação e expressão das primeiras moléculas específicas da superfície das células T, por exemplo, CD2 e Thy-1 nos camundongos. No final dessa fase, que pode durar uma semana, os timócitos são portadores de marcadores distintos da linhagem de células T, mas não expressam qualquer dos três marcadores de superfície celular que definem os linfócitos T maduros. Esses marcadores são o complexo CD3:receptor de célula T e os correceptores CD4 ou CD8. Devido à ausência de CD4 e de CD8, tais células são denominadas de **timócitos "duplo-negativos"** (ver Figura 7.19).

Figura 7.19 Duas linhagens distintas de timócitos são produzidas no timo. O CD4, CD8 e o complexo do receptor de células T (CD3 e as cadeias α e β do receptor de células T) são importantes moléculas de superfície celular para a identificação das subpopulações de timócitos. A população celular mais precoce no timo não expressa essas proteínas e por isso são denominadas timócitos "duplo-negativos", isto é, não expressam o CD4 nem o CD8. Estas células incluem os precursores que dão origem às duas linhagens de células T: a população minoritária de células T $\gamma:\delta$ (que não expressam CD4 ou CD8 mesmo quando maduras) e a população majoritária de células T $\alpha:\beta$. O desenvolvimento posterior das células T $\alpha:\beta$ prossegue por estágios onde

o CD4 e o CD8 são expressos pela mesma célula e agora são conhecidas como timócitos "duplo-positivos" que crescem e dividem. Posteriormente elas tornam-se pequenas células duplas positivas em repouso, que expressam baixos níveis de receptor de células T. Grande parte dos timócitos morre no timo após tornarem-se células duplo-positivas, mas aquelas cujos receptores podem interagir com o complexo de moléculas peptídeo próprio:MHC próprio perdem a expressão do CD4 e do CD8 e aumentam os níveis de expressão do receptor de célula T. O resultado desse processo são os timócitos de "positividade única" os quais, após a maturação, são exportados do timo como células T CD4 ou células T CD8 maduras de positividade única.

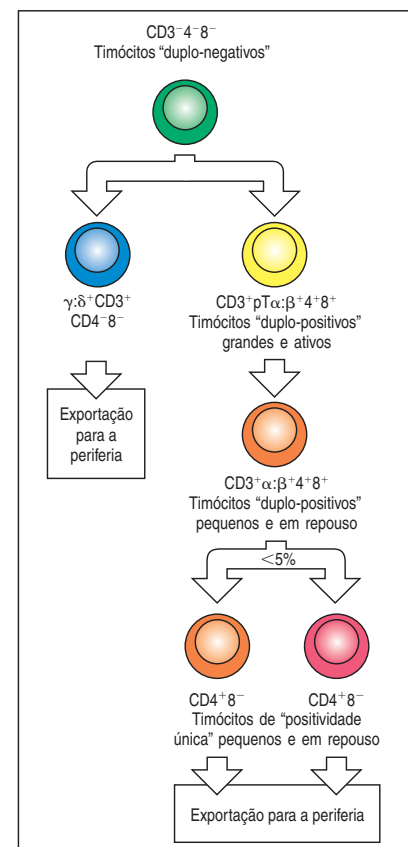
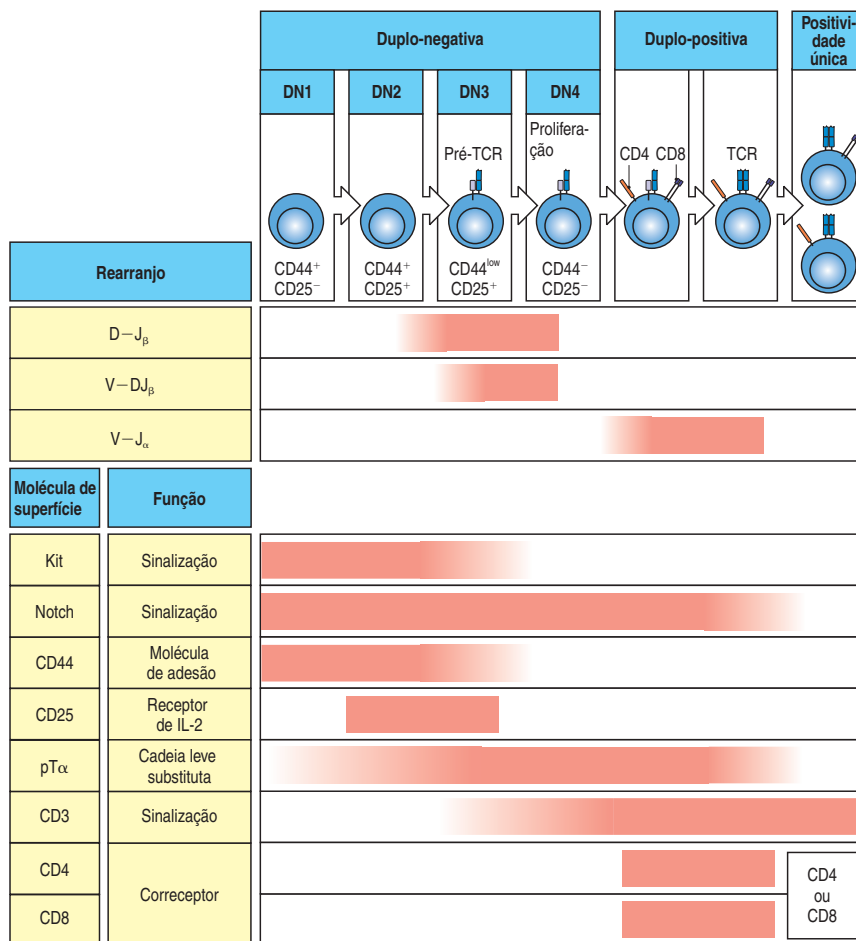


Figura 7.20 A correlação dos estágios de desenvolvimento da célula T $\alpha:\beta$ com o programa de rearranjo gênico e a expressão de proteínas da superfície celular no timo murino. Os precursores linfoides são estimulados a proliferar e tornar-se timócitos comprometidos com a linhagem T por meio de interações com o estroma tímico. Essas células duplo-negativas (DN1) expressam o CD44 e o Kit e, em um estágio posterior (DN2), a cadeia α do receptor de IL-2, o CD25. Depois disso, as células DN2 ($CD44^+ CD25^+$) começam a rearranjar o locus da cadeia β , tornando-se $CD44^{low}$ e Kit^{low} quando isso ocorre, tornando-se células DN3. As células DN3 são mantidas no estágio $CD44^{low} CD25^+$ até que rearranjam produtivamente o locus da cadeia β ; a cadeia β em fase de leitura pareia, então, com a cadeia $pT\alpha$ substituta para formar o receptor de célula pré-T (pré-TCR), sendo expressa na superfície celular, disparando a entrada da célula no ciclo celular. A expressão de pequenas quantidades de $pT\alpha:\beta$ na superfície celular em associação ao CD3 sinaliza o término do rearranjo do gene de cadeia β e ativa intensa proliferação celular causando a perda do CD25. Essas células são conhecidas como DN4. Eventualmente as células DN4 interrompem a proliferação e expressam o CD4 e o CD8. As células pequenas duplo-positivas $CD4^+ CD8^+$ iniciam o rearranjo eficiente do locus da cadeia α . As células, então, expressam baixos níveis do receptor de célula T $\alpha:\beta$ e do complexo CD3 associado e estão prontas para a seleção. A maioria das células morre em consequência da seleção negativa, mas algumas são selecionadas para amadurecer em células de positividade única CD4 ou CD8 e, eventualmente, deixam o timo. A expressão de outras proteínas de superfície celular é apresentada de acordo com o estágio de desenvolvimento dos timócitos. As proteínas descritas foram selecionadas entre aquelas associadas ao desenvolvimento da linhagem de células T e foram incluídas devido a sua importância comprovada na sequência de desenvolvimento, principalmente baseada em estudos em camundongos. A contribuição de cada uma delas está descrita no texto.



No timo completamente desenvolvido, essas células T duplo-negativas imaturas correspondem a aproximadamente 60% de todos os timócitos que não expressam CD4 e CD8. Esse conjunto (aproximadamente 5% do total de timócitos) também inclui duas populações de células T mais maduras que pertencem às linhagens minoritárias. Uma delas, representando cerca de 20% de todas as células duplo-negativas no timo, compreende células que já rearranjaram e estão expressando os genes que codificam o receptor $\gamma:\delta$ (discutiremos essas células na Seção 7-12). A segunda população duplo-negativa, também representando 20% de todas as células duplo-negativas, inclui as células T que expressam receptores $\alpha:\beta$ de diversidade muito limitada. Essas células também expressam o receptor NK1.1, frequentemente encontrado nas células NK, e são, portanto, conhecidas como **células T NK**. As células T NK são ativadas precocemente em resposta a várias infecções, diferindo da principal linhagem T $\alpha:\beta$ no reconhecimento de moléculas CD1 em vez de moléculas do MHC de classe I ou II (ver Seção 5-18). As células T NK não estão apresentadas na Figura 7.19. Nesta e nas discussões subsequentes, utilizaremos o termo timócitos duplo-negativos para os timócitos imaturos que ainda não expressam uma molécula completa do receptor de célula T. Essas células originam ambas as células T $\gamma:\delta$ e $\alpha:\beta$ (ver Figura 7.19), embora a maioria se desenvolva na via $\alpha:\beta$.

A via $\alpha:\beta$ é mostrada em mais detalhes na Figura 7.20. O estágio duplo-negativo pode ser subdividido com base na expressão da molécula de adesão CD44, CD25, (a cadeia α do receptor para IL-2) e Kit, o receptor para SCF (ver Seção 7-1). Primeiro, os timócitos duplo-negativos expressam Kit e CD44, mas não o CD25, e são denominadas células **DN1**. Nessas células, os genes que codificam as duas cadeias do receptor de células T estão na configuração da linhagem germinal. Os

timócitos maduros começam a expressar o CD25 na superfície e são denominados células **DN2**. Mais tarde, a expressão do CD44 e Kit é reduzida e essas células são denominadas células DN3.

O rearranjo no locus do gene de cadeia β do receptor de célula T inicia nas células DN2 com alguns rearranjos D_β para J_β e continua nas células DN3 com o rearranjo V_β para DJ_β . Aquelas células que não conseguem realizar um rearranjo bem sucedido no locus de cadeia β permanecem no estágio DN3 ($CD44^{\text{low}} CD25^+$) e, em breve, morrem. Aquelas que apresentam um rearranjo bem sucedido do gene do receptor de cadeia β e expressam a cadeia β , novamente perdem a expressão do CD25 e passam para o estágio **DN4**. O significado funcional da expressão transitória do CD25 não está claro. As células T se desenvolvem normalmente em camundongos nos quais o gene da IL-2 foi removido pela técnica de nocaute (ver Apêndice I, Seção A-47). Em contraste, o Kit é muito importante para o desenvolvimento inicial dos timócitos duplo-negativos, e camundongos sem o Kit apresentam um número muito reduzido de células T duplo-negativas. Além disso, o receptor da IL-7 parece ser igualmente essencial para o início do desenvolvimento das células T, porque há um bloqueio no desenvolvimento quando esse receptor é defeituoso. Finalmente, a sinalização do Notch é importante para a progressão em cada um desses estágios do desenvolvimento das células T.

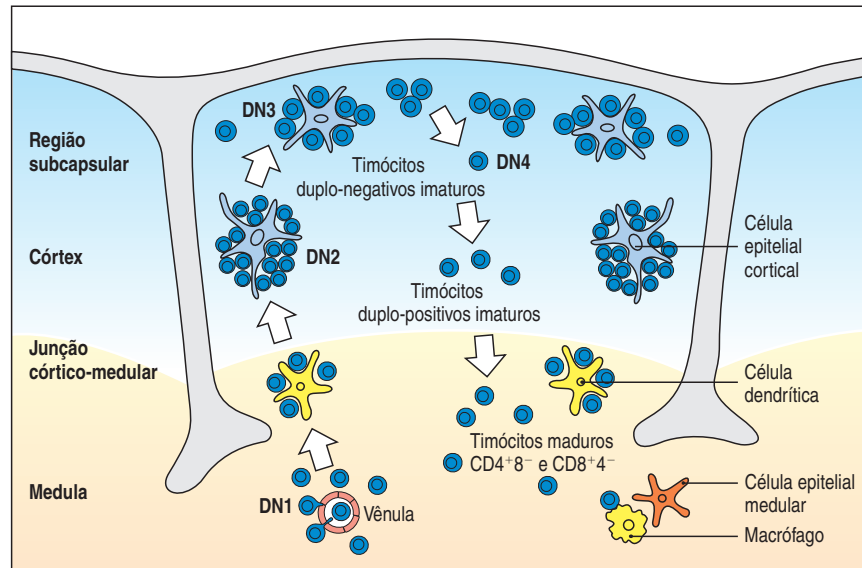
Nos timócitos DN3, as cadeias β expressas pareiam com uma cadeia α substituta chamada **pT α** (célula pré-T α), permitindo a reunião com o **receptor de célula pré-T**, análogo em estrutura e função ao receptor da célula pré-B. O receptor de célula pré-T é expresso na superfície celular, formando um complexo com as moléculas CD3 que fornecem os componentes de sinalização dos receptores de células T (ver Seção 6-8). A formação do complexo receptor de célula pré-T:CD3 leva à proliferação celular, à interrupção de rearranjos posteriores dos genes de cadeia β e à expressão de ambas CD8 e CD4. Esses **timócitos duplo-positivos** são a grande maioria dos timócitos. Uma vez que os grandes timócitos duplo-negativos param de proliferar e se tornam pequenas células duplo-negativas, o locus da cadeia α começa a rearranjar. Veremos mais tarde neste capítulo que a estrutura do locus α (ver Seção 4-9) permite múltiplas tentativas sucessivas de rearranjo, de modo que um rearranjo bem sucedido no locus de cadeia α é obtido pela maioria dos timócitos em desenvolvimento. Assim, a maioria das células duplo-positivas produz um receptor de célula T $\alpha:\beta$ durante sua vida relativamente curta.

Os pequenos timócitos duplo-positivos inicialmente expressam baixos níveis do receptor de célula T. A maioria dessas células expressa receptores incapazes de reconhecer os complexos moleculares de peptídeo próprio:MHC próprio, estando destinada a fracassar na seleção positiva e morrer. Aquelas células duplo-positivas, porém, que reconhecem os complexos peptídeo próprio:MHC próprio podem sofrer seleção positiva, maturar e expressar altos níveis de receptores de células T. Simultaneamente, as células param de expressar uma ou outra das duas moléculas correceptoras, tornando-se “**timócitos unipositivos**” ou “**timócitos de positividade única**”, isto é, que expressam CD4 ou CD8. Durante e após o estágio duplo-positivo, os timócitos também sofrem seleção negativa, que elimina aquelas células capazes de reconhecer autoantígenos. Aproximadamente 2% dos timócitos duplo-positivos sobrevivem a essa dupla seleção e amadurecem como células T de positividade única, que são gradualmente exportadas do timo para formar o repertório de células T periféricas. O tempo que a célula T progenitora leva para entrar no timo até a liberação de sua progênie madura é de cerca de três semanas em camundongos.

7-10 Timócitos em diferentes estágios de desenvolvimento são encontrados em locais distintos do timo

O timo é dividido em duas principais regiões: um córtex periférico e uma medula central (ver Figura 7.15). Grande parte do desenvolvimento da célula T ocorre no

Figura 7.21 Timócitos em diferentes estágios de desenvolvimento são encontrados em partes distintas no timo. Os precursores mais precoces dos timócitos entram da circulação sanguínea no timo pelas vênulas próximas à junção córtico-medular. Os ligantes que interagem com o receptor Notch1 são expressos no timo e atuam nas células migratórias comprometendo-as com a linhagem de células T. Com a diferenciação dessas células desde o estágio precoce duplo-negativo (DN) $CD4^- CD8^-$ descrito no texto, elas migram pela junção córtico-medular para a região subcapsular do córtex (externa). As células DN3 residem próximas à região subcapsular. Com a posterior maturação das progenitoras para o estágio duplo-positivo, $CD4^+ CD8^+$, elas migram novamente para o córtex. Finalmente, a medula contém somente células T maduras de positividade única, que eventualmente deixam o timo.



córtex, e, na medula, são encontrados somente timócitos maduros de positividade única. Inicialmente, os progenitores da medula óssea entram na junção córtico-medular e migram para o córtex externo (Figura 7.21). Na margem mais externa do córtex, na região subcapsular do timo, os grandes timócitos imaturos duplo-negativos proliferam vigorosamente. Acredita-se que essas células representem os progenitores tímicos comprometidos e que sua progênie imediata dará origem a todas as populações subsequentes de timócitos. Mais profundamente no córtex, a maioria dos timócitos compreende pequenas células duplo-positivas. O estroma do córtex é composto por células epiteliais com longos processos de ramificação, que expressam moléculas do MHC de classe I e de classe II em sua superfície. O córtex tímico é densamente compactado com timócitos, e os processos de ramificação das células tímicas epiteliais corticais fazem contato com a maioria dos timócitos corticais (ver Figura 7.16). O contato entre as moléculas do MHC das células epiteliais corticais tímicas e os receptores dos linfócitos T em desenvolvimento desempenha um papel importante na seleção positiva, como mostrado mais adiante neste capítulo.

Após a seleção positiva, as células T em desenvolvimento migram do córtex para a medula. A medula contém um menor número de linfócitos e, aqueles que ali estão presentes, são células T de positividade única recém-maturadas que irão, eventualmente, deixar o timo. A medula atua na seleção negativa. As células apresentadoras de antígeno deste ambiente incluem as células dendríticas que expressam as moléculas coestimuladoras, as quais geralmente estão ausentes no córtex. Além disso, células epiteliais medulares especializadas apresentam os antígenos periféricos para a indução da autotolerância. Células epiteliais medulares e corticais são derivadas de um progenitor comum, as quais expressam o antígeno de superfície MTS24. A diferenciação dos dois tipos de epitélio é presumivelmente crítica para a função adequada do timo.

7-11 Células T com receptores $\alpha:\beta$ ou $\gamma:\delta$ originam-se a partir de um progenitor comum

As células T portadoras dos receptores $\gamma:\delta$ diferem das células T $\alpha:\beta$ pelo tipo de antígeno que reconhecem, pelo padrão de expressão dos correceptores CD4 e CD8 e pela sua distribuição anatômica na periferia. Os dois tipos de células T também diferem quanto às suas funções, embora muito pouco seja conhecido a respeito da função das células T $\gamma:\delta$ (ver Seções 2-34 e 3-19). Diferentes *loci* gênicos são usados para produzir esse dois tipos de receptores de células T, como

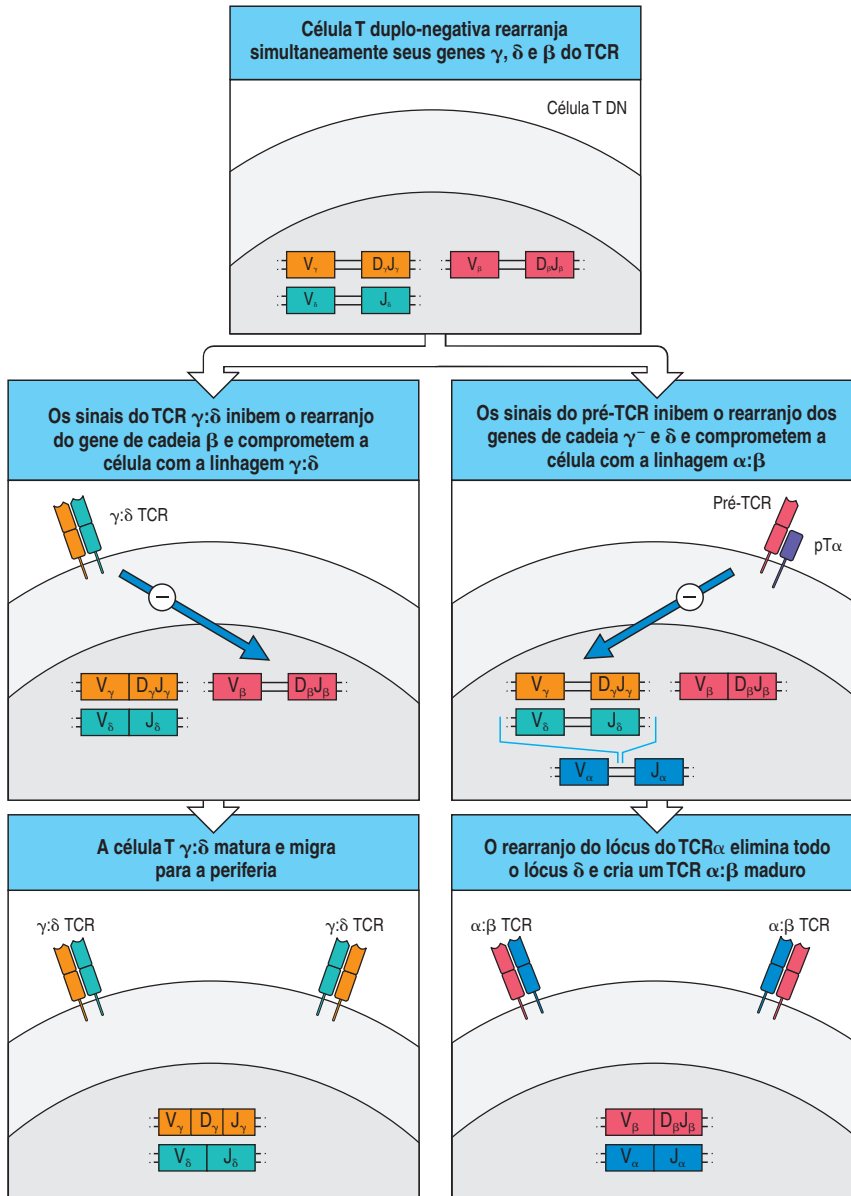


Figura 7.22 Os sinais dos receptores de células T $\gamma\delta$ e do receptor de célula pré-T competem para determinar o destino dos timócitos. Durante o desenvolvimento das células T no timo, os timócitos duplo-negativos (DN) iniciam o rearranjo simultâneo dos loci γ , δ e β do receptor de células T (quadro superior). Se um receptor de células T $\gamma\delta$ completo for formado antes de um rearranjo gênico bem sucedido de cadeia β que leve a produção de um receptor de células pré-T (quadro à esquerda), o timócito recebe um sinal por meio do receptor $\gamma\delta$ que impede o rearranjo posterior do gene de cadeia β e compromete a célula com a linhagem $\gamma\delta$. Esta célula então madura em células T $\gamma\delta$ e migra do timo para a circulação periférica (quadro inferior). Se uma cadeia β funcional for formada antes do receptor $\gamma\delta$ completo, ela pareia com a pT α para formar um receptor de célula pré-T (quadro à direita). Nesse caso, o timócito em desenvolvimento recebe um sinal do receptor de célula pré-T, interrompe os rearranjos dos locos cadeia γ e δ e fica comprometido com a linhagem $\alpha\beta$. O timócito passa do estágio DN3 para o estágio DN4 de proliferação e para o duplo-positivo quando o locus da cadeia TCR α rearranja e produz um receptor de célula T $\alpha\beta$ maduro (quadro inferior, à direita). O rearranjo no locus de cadeia α elimina os genes δ , impedindo a produção do receptor $\gamma\delta$ na mesma célula.

descrito na Seção 4-11. O programa de desenvolvimento das células T deve controlar com qual linhagem a precursora se compromete e também deve garantir que a célula T madura expresse componentes do receptor de somente uma das linhagens. Os rearranjos gênicos encontrados nos timócitos e nas células T $\gamma\delta$ e $\alpha\beta$ maduras sugerem que essas duas linhagens celulares divergem de um precursor após a ocorrência de determinados rearranjos gênicos (Figura 7.22). Células T $\gamma\delta$ maduras podem conter genes de cadeia β rearranjados, embora 80% destes não sejam produtivos. As células T $\alpha\beta$ maduras frequentemente possuem genes γ rearranjados, mas a maioria está fora da fase de leitura.

Os loci β , γ e δ sofrem rearranjos quase simultaneamente nos timócitos em desenvolvimento. Acredita-se que o comprometimento de um precursor para a linhagem $\gamma\delta$ ou $\alpha\beta$ depende da produção de uma cadeia γ ou de uma cadeia δ funcional e, portanto, um receptor $\gamma\delta$ funcional antes da produção de uma cadeia β funcional, a qual irá parear com uma pT α para criar um receptor de célula pré-T (β :pT α) (ver Seção 7-9). Acredita-se que o receptor de célula T $\gamma\delta$ produza um sinal mais intenso para o precursor de célula T do que aquele emitido pelo receptor

de célula pré-T e que este sinal mais forte leve ao comprometimento com o $\gamma\delta$, ao passo que um sinal mais fraco do receptor de células pré-T leve ao comprometimento com o $\alpha\beta$. Algumas evidências sugerem que a intensidade da sinalização do Notch possa também contribuir para a escolha do destino da célula.

Na maioria dos precursores ocorre um rearranjo bem sucedido de cadeia β antes que ocorra um rearranjo bem sucedido das cadeias γ e δ . A produção de um receptor de célula pré-T interrompe futuros rearranjos gênicos e sinalização de proliferação para os timócitos, para a expressão dos genes de correceptores e, eventualmente, para iniciar o rearranjo dos genes de cadeia α . Sabe-se que o receptor $\beta:pT\alpha$ sinaliza constitutivamente por meio da via da tirosina quinase Lck e não parece requerer um ligante no estroma tímico. Essa sinalização é crucial para o desenvolvimento posterior de uma célula T $\alpha\beta$.

Parece provável que os sinais por meio do receptor da célula pré-T comprometem a célula para a linhagem $\alpha\beta$ (ver Figura 7.22). Contudo, um problema com esse modelo é explicar como as células $\gamma\delta$ maduras possuem rearranjos produtivos no locus da cadeia β . Uma maneira para explicar este fato é que se essas células se comprometeram com a linhagem $\gamma\delta$, em vez da linhagem $\alpha\beta$, porque receberam um sinal de um receptor $\gamma\delta$ unido antes de ter constituído um receptor funcional da célula pré-T. Essa hipótese requer que o receptor da célula T $\gamma\delta$ e o receptor da célula pré-T sinalizem diferentemente, o que foi de fato recentemente constatado.

Normalmente, os rearranjos do gene de cadeia α que ocorrem após o sinal do receptor da célula pré-T removem os segmentos gênicos interpostos da cadeia δ como um círculo extracromossômico. Isso assegura que as células comprometidas com a linhagem $\alpha\beta$ não produzam um receptor $\gamma\delta$ completo.

7-12 Células T que expressam determinadas regiões V dos genes de cadeia γ e δ surgem em uma sequência ordenada no início da vida

Durante o desenvolvimento do organismo, a produção de vários tipos de células T, mesmo em certas regiões V das células $\gamma\delta$, é controlada pelo desenvolvimento. As primeiras células T que aparecem durante o desenvolvimento embrionário são portadoras de receptores de células T $\gamma\delta$ (Figura 7.23). Em camundongos, nos quais o desenvolvimento do sistema imune pode ser estudado em detalhes, as células T $\gamma\delta$ aparecem primeiro em discretas ondas, ou surtos, alojando-se em diferentes locais no animal adulto.

A primeira onda de células T $\gamma\delta$ aloja-se na epiderme. As células T ficam pressionadas entre os queratinócitos e adotam uma forma semelhante às células dendríticas formando o que é denominado **células T dendríticas epidérmicas (dETCs, dendritic epidermal cells)**. A segunda onda migra para o epitélio do trato reprodutivo. Extraordinariamente, devido ao elevado número de rearranjos possíveis, os receptores expressos por essas primeiras ondas de células T $\gamma\delta$ são essencialmente invariáveis. Todas as células de cada onda expressam as mesmas sequências V_γ e V_δ . Cada onda diferente, contudo, utiliza um conjunto diferente de genes V, D e J. Dessa forma, determinados genes V, D e J são selecionados para rearranjar em momentos específicos durante o desenvolvimento embrionário, e as razões para essa limitação são ainda desconhecidas. Não existem nucleotídeos N contribuindo para diversidade adicional nas junções entre os segmentos dos genes V, D e J, refletindo a ausência da enzima TdT nestas células T fetais.

Após essas ondas iniciais, as células T são produzidas continuamente, em vez da produção em ondas, e as células T $\alpha\beta$ predominam, chegando a representar mais de 95% dos timócitos. As células T $\gamma\delta$ produzidas nessa fase são diferentes daquelas produzidas nas ondas iniciais. Elas apresentam receptores com repertórios consideravelmente mais diversos, contendo vários segmentos gênicos V diferentes e adições abundantes de nucleotídeos N. A maioria dessas células $\gamma\delta$, assim

como as células T $\alpha:\beta$, é encontrada nos tecidos linfoides periféricos, e não em locais epiteliais específicos ocupados por células T $\gamma:\delta$ precoces.

As mudanças no uso do segmento V e nas adições de nucleotídeos N nas células T $\gamma:\delta$ murinas são paralelas às alterações nas populações de células B durante o desenvolvimento fetal, que será discutido em momento posterior. A significância funcional não está clara, e nem todas essas mudanças no padrão de receptores expressos pelas células T $\gamma:\delta$ ocorrem no homem. As dETCs, por exemplo, não parecem ter equivalentes exatos no homem, embora ocorram células T $\gamma:\delta$ nos aparelhos reprodutivo e gastrointestinal humanos. As dETCs de camundongos talvez sirvam como sentinelas que são ativadas após dano tecidual local ou como células que regulam processos inflamatórios.

7-13 A síntese bem sucedida da cadeia β rearranjada permite a produção de um receptor de célula pré-T que ativa a proliferação celular e interrompe o rearranjo do gene da cadeia β

Agora voltaremos ao desenvolvimento das células T $\alpha:\beta$. O rearranjo dos locos das cadeias α e β durante o desenvolvimento das células T segue uma sequência semelhante à recombinação dos locos das cadeias pesadas e leves das imuno-

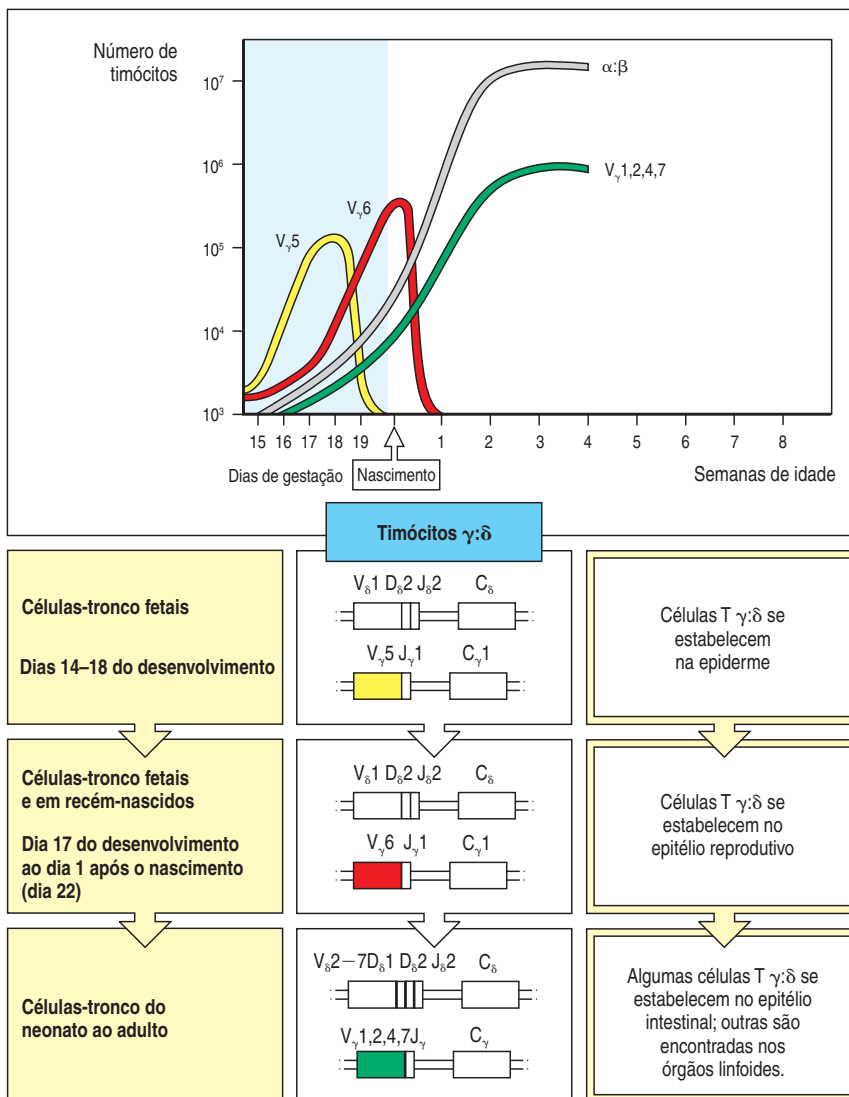
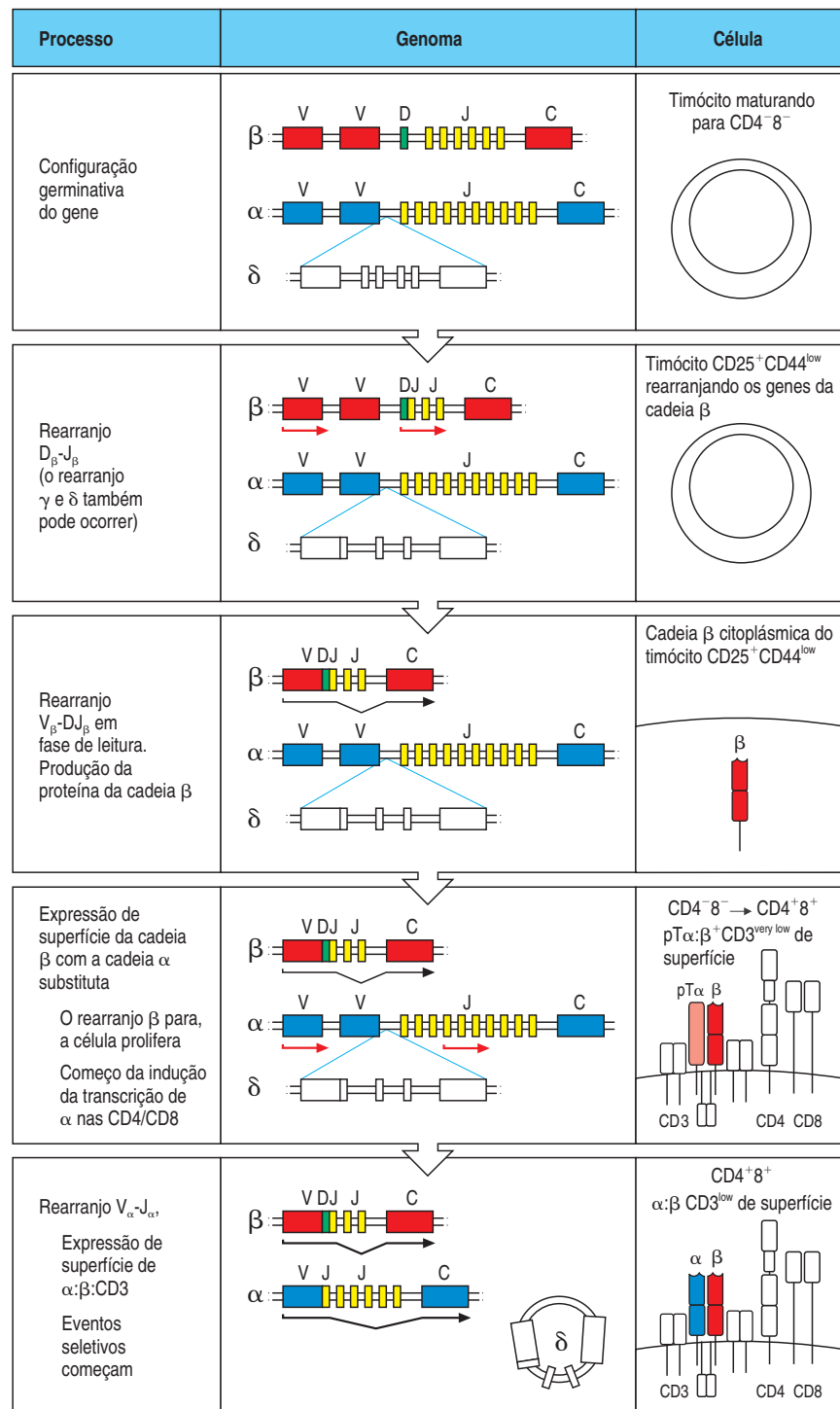


Figura 7.23 O rearranjo dos genes γ e δ do receptor da célula T no camundongo procede por meio de ondas de células expressando diferentes segmentos gênicos V_γ e V_δ . Com cerca de duas semanas de gestação, o locus C_γ é expresso com o gene V mais próximo ($V_{\gamma 5}$). Após alguns dias, as células carregando $V_{\gamma 5}$ declinam (quadro superior) e são trocadas por células expressando o gene mais próximo, $V_{\gamma 6}$. Ambas as cadeias γ rearranjadas são expressas com o mesmo gene δ rearranjado, como ilustrado nos quadros inferiores, e existe pouca diversidade juncional em cada cadeia V_γ e V_δ . Como consequência, a maioria das células T $\gamma:\delta$ produzidas em cada uma dessas ondas precoces possui a mesma especificidade, embora o antígeno reconhecido em cada caso seja desconhecido. As células carregando $V_{\gamma 5}$ se estabelecem na epiderme, enquanto as células portando $V_{\gamma 6}$ se estabelecem no epitélio do trato reprodutivo. Após o nascimento, a linhagem T $\alpha:\beta$ torna-se dominante, e, embora as células T $\gamma:\delta$ ainda sejam produzidas, existe uma população mais heterogênea, carregando receptores com grande diversidade juncional. Observe que os segmentos do gene V_γ são descritos utilizando-se o sistema descrito por Tonegawa.

globulinas durante o desenvolvimento das células B (ver Seções 7-2 e 7-5). Como mostrado na Figura 7.24, primeiro os segmentos dos genes da cadeia β se recombina, com os segmentos do gene D_β se recombinando com os genes J_β , seguido da recombinação dos genes V_β com o DJ_β já rearranjado. Se nenhuma cadeia β funcional puder ser sintetizada a partir desses rearranjos, a célula não será capaz de produzir um receptor de célula pré-T e morrerá, a não ser que ocorram rearranjos produtivos em ambos os locos γ e δ (ver Seção 7-12). Contudo, ao contrário das células B com rearranjos gênicos improdutivo de cadeias pesadas de imunoglobulinas, os timócitos com recombinações VDJ de cadeia β não-produtivas

Figura 7.24 Os estágios de rearranjo gênico nas células T $\alpha:\beta$. A sequência dos rearranjos gênicos é apresentada juntamente com uma indicação do estágio no qual os eventos acontecem e a natureza das moléculas receptoras de superfície celular em cada estágio.

O locus da cadeia β rearranja primeiro nos timócitos duplo-negativos $CD4^- CD8^-$ expressando $CD25$ e baixos níveis de $CD44$. Como para os genes da cadeia pesada de imunoglobulina, os segmentos gênicos D para J rearranjam antes dos segmentos gênicos V rearranjarem em DJ (segundo e terceiro quadros). É possível fazer até quatro tentativas para produzir um rearranjo produtivo no locus da cadeia β , porque existem quatro segmentos gênicos D com dois conjuntos de genes J associados a cada locus da cadeia β do TCR (não mostrado). O gene rearranjado produtivamente é expresso inicialmente dentro da célula e depois em baixos níveis na superfície celular. Ele se associa a $pT\alpha$, uma cadeia α substituta de 33 kDa que é equivalente a $\lambda 5$ no desenvolvimento das células B; o heterotrímero $pT\alpha:\beta$ forma um complexo com as cadeias $CD3$ (quarto quadro). A expressão do receptor da célula pré-T sinaliza para os timócitos em desenvolvimento para parar o rearranjo gênico da cadeia β e sofrer vários ciclos de divisão. No final dessa explosão proliferativa, as moléculas $CD4$ e $CD8$ são expressas, a célula para a divisão, e a cadeia α está agora pronta para sofrer rearranjo. O primeiro rearranjo gênico da cadeia α remove todos os segmentos gênicos δ , J e C naquele cromossoma, embora estes sejam retidos em um DNA circular – provando que estas são células que não se dividem (quadro inferior). Isso inativa permanentemente o gene da cadeia δ . Os rearranjos no locus da cadeia α podem proceder através de vários ciclos, devido ao grande número de segmentos gênicos V_α e J_α e, dessa forma, os rearranjos produtivos quase sempre ocorrem. Quando uma cadeia α funcional é produzida e pareia eficientemente com a cadeia β , o timócito $CD3^{low} CD3^+ CD8^+$ está pronto para sofrer a seleção por sua habilidade em reconhecer peptídeos próprios em associação a moléculas do MHC próprias.



podem ser recuperados por rearranjos subsequentes, os quais são possíveis devido à localização dos dois agrupamentos de segmentos gênicos D_β e J_β antes dos dois genes C_β (ver Figura 4.9). Por essa razão, a probabilidade de uma junção VDJ produtiva no locus β é maior do que os 55% de chance de um rearranjo produtivo do gene da cadeia pesada de imunoglobulina.

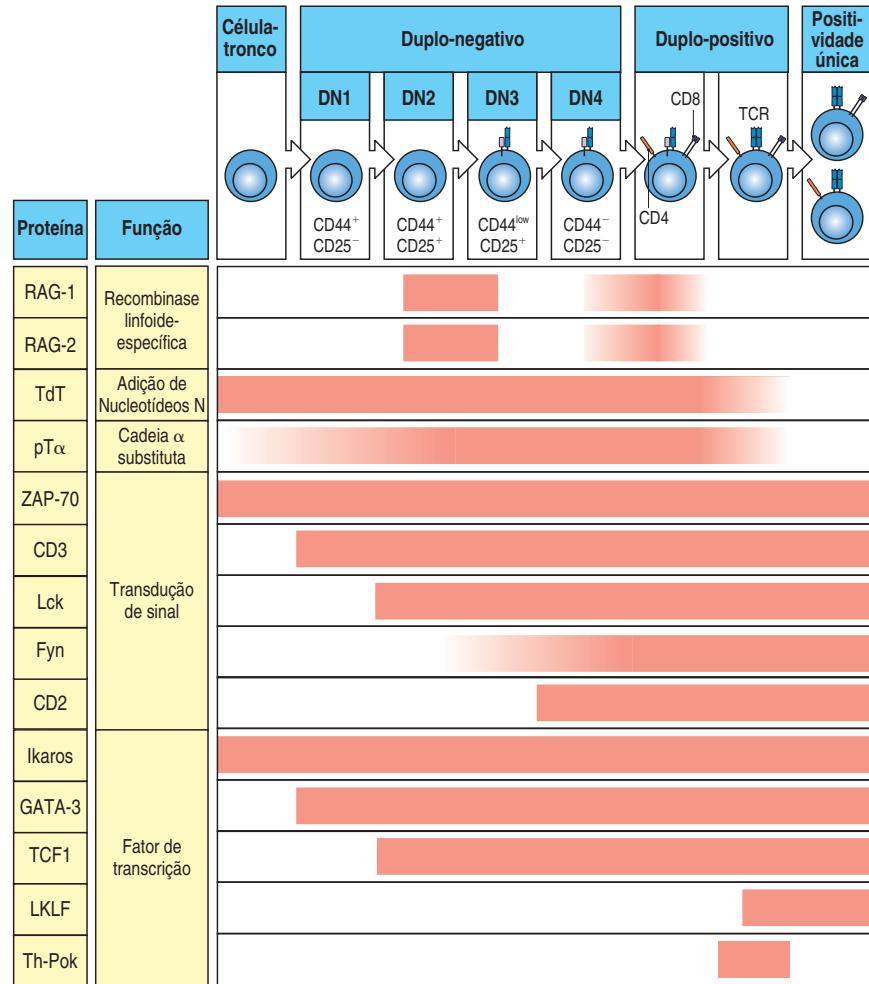
Uma vez realizada uma recombinação produtiva dos genes de cadeia β , a cadeia β é expressa junto com uma cadeia invariável, chamada $pT\alpha$, e a molécula CD3 (ver Figura 7.24) e é transportada para a superfície celular. O complexo $\beta:pT\alpha$ é um receptor de célula pré-T funcional, análogo ao complexo do receptor de célula pré-B $\mu:V\text{préB}:\lambda 5$ no desenvolvimento das células B (ver Seção 7-3). A expressão do receptor de células pré-T no estágio DN3 do desenvolvimento dos timócitos ativa a fosforilação e a degradação da RAG-2, interrompendo o rearranjo do gene de cadeia β , garantindo a exclusão alélica no locus β . Este sinal também induz o estágio DN4 no qual ocorre uma rápida proliferação celular e, eventualmente, as proteínas correceptoras CD4 e CD8 são expressas. O receptor de célula pré-T sinaliza constitutivamente por meio da proteína quinase Lck citoplasmática, uma proteína quinase da família Src (ver Figura 6.14) e parece que não requer um ligante no epitélio tímico. A Lck subsequentemente associa-se às proteínas correceptoras. Em camundongos geneticamente deficientes de Lck, o desenvolvimento da célula T é interrompido antes do estágio CD4 CD8, e nenhum rearranjo do gene da cadeia α pode ser realizado.

O papel da expressão da cadeia β em suprimir rearranjo gênico posterior do locus da cadeia β pode ser demonstrado em camundongos transgênicos contendo um transgene de cadeia recombinado TCR β . Esses animais expressam a cadeia β transgênica em praticamente 100% das suas células T, mostrando que a recombinação dos genes de cadeia β endógenos é fortemente suprimida. A importância do $pT\alpha$ foi demonstrada em camundongos deficientes em $pT\alpha$, nos quais há uma redução em 100 vezes das células T $\alpha:\beta$ e ausência de exclusão alélica no locus β .

Durante a proliferação das células DN4 ativada pela expressão do receptor de célula pré-T, os genes *RAG-1* e *RAG-2* estão reprimidos. Assim, não ocorre recombinação no locus do gene da cadeia α até que termine a fase proliferativa, quando o *RAG-1* e *RAG-2* são novamente transcritos, e o complexo RAG-1:RAG-2 funcionais se acumulam. Isso assegura que cada célula na qual ocorreu a recombinação bem sucedida de um gene de cadeia β dê origem a muitos timócitos CD4 CD8. Uma vez que as células param de dividir, cada uma delas recombina independentemente seus genes de cadeia α , de modo que uma única cadeia β funcional possa se associar a muitas cadeias α diferentes da progênie. Durante o período de recombinação do gene de cadeia α , os receptores $\alpha:\beta$ da célula T são expressos primeiro, e começa a seleção, no timo, pelos complexos peptídeo próprio:MHC próprio.

À medida que as células T progridem do estágio duplo-negativo para duplo-positivo e finalmente ao estágio final de positividade única, existe um padrão distinto de expressão das proteínas envolvidas no rearranjo e na sinalização e também dos fatores de transcrição que provavelmente controlam a expressão de genes de células T importantes, como aqueles do próprio receptor de célula T (Figura 7.25). A enzima responsável pela inserção de nucleotídeos N, a TdT, é expressa durante todos os rearranjando dos genes do receptor de célula T. Os nucleotídeos N podem ser encontrados nas junções de todos os genes rearranjados α e β . A proteína Lck, e outra tirosina quinase, a ZAP-70, são ambas expressas desde os períodos iniciais do desenvolvimento dos timócitos. A Lck possui uma função fundamental na sinalização do receptor de célula pré-T e também é importante para o desenvolvimento das células T $\gamma:\delta$. Ao contrário, estudos com nocautes gênicos (ver Apêndice I, Seção A-47) mostraram que a ZAP-70, embora expressa a partir do estágio duplo-negativo, possui uma função mais tardia na promoção do desenvolvimento de timócitos de positividade única a partir de timócitos duplo-positivos. A proteína Fyn, uma quinase da família Src semelhante à Lck, é expressa em níveis cada vez mais elevados a partir do estágio duplo-positivo, mas não é absolutamente

Figura 7.25 O padrão temporal de expressão de algumas proteínas celulares importantes no desenvolvimento das células T precoces. A expressão é apresentada de acordo com os estágios de desenvolvimento do timócito, como determinado pela expressão de marcadores de superfície celular. As proteínas aqui listadas são uma seleção daquelas conhecidas por estarem associadas ao desenvolvimento precoce da linhagem T e foram incluídas devido a sua importância comprovada na sequência de desenvolvimento, principalmente baseada em estudos em camundongos. Algumas dessas proteínas estão envolvidas no rearranjo gênico e na sinalização por meio de receptores e suas contribuições individuais no desenvolvimento da célula T são discutidas no texto. Vários fatores de transcrição que coordenam o desenvolvimento dos timócitos de um estágio para outro por meio da regulação gênica foram identificados. O Ikaros e o GATA-3 são expressos nos progenitores de células T precoces. Na ausência de um deles, normalmente o desenvolvimento do timócito é alterado. Essas proteínas também atuam nas células T maduras. Na ausência do TCF1 (fator de células T-1), as células T duplo-negativas que fazem um rearranjo produtivo no gene de cadeia β não proliferam em resposta ao sinal do receptor de células pré-T, impedindo a produção eficiente de timócitos duplo-positivos. O LKLF (*lung Kruppel-like factor*, fator semelhante ao Kruppel pulmonar) é inicialmente expresso no estágio de positividade única. Se ausente, os timócitos apresentam um defeito na emigração para povoar os tecidos linfoides periféricos, em parte devido a uma falha na expressão de receptores envolvidos no tráfego, como o receptor esfingo-1-fosfato, S1P (ver Capítulo 8). O fator de transcrição Ets-1 (não apresentado), não é essencial ao desenvolvimento das células T, mas camundongos que não possuem este fator não produzem células NK.

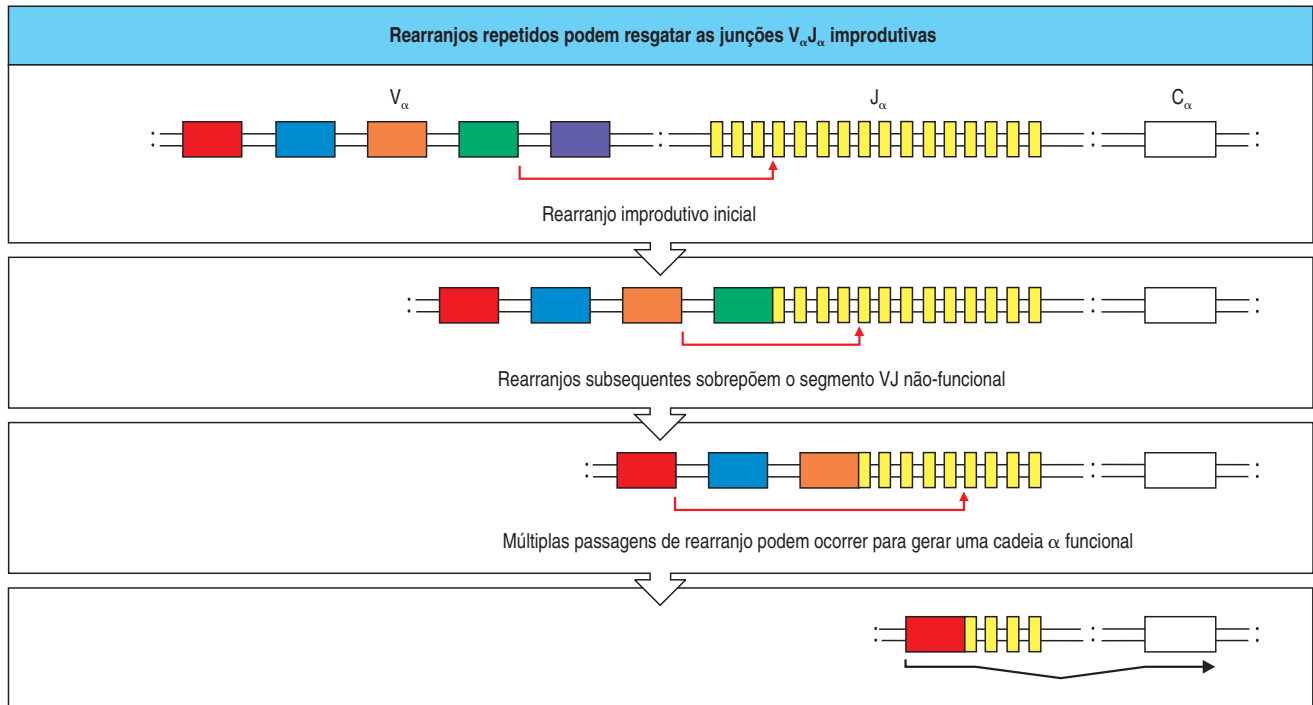


essencial ao desenvolvimento dos timócitos $\alpha\beta$, desde que a Lck esteja presente, mas é necessária ao desenvolvimento das células T NK.

Finalmente, vários fatores de transcrição que coordenam o desenvolvimento dos timócitos de um estágio para o próximo já foram identificados. Vários fatores importantes foram identificados. O Ikaros e o GATA-3 são expressos nos progenitores de células T precoces e, na ausência de um deles, o desenvolvimento das células T é interrompido. Além disso, essas moléculas também participam do funcionamento normal das células T maduras. Em contraste, o Ets-1, que é também expresso nos progenitores precoces, não é essencial ao desenvolvimento das células T, embora camundongos deficientes para esse fator não produzam células NK. O TCF1 (fator 1 da célula T) é inicialmente expresso durante o estágio duplo-negativo. Em sua ausência, as células T duplo-negativas, que fazem rearranjos β produtivos, não proliferam normalmente em resposta ao sinal do receptor de célula pré-T, impedindo a produção eficiente de timócitos duplo-positivos. Assim, os fatores de transcrição expressos nos vários estágios do desenvolvimento controlam o desenvolvimento normal por meio do controle da expressão de genes adequados.

7-14 Os genes de cadeia α da célula T sofrem vários rearranjos sucessivos até que ocorra seleção positiva ou morte celular

Os genes de cadeia α do receptor de célula T são comparáveis com os genes de cadeia leve κ e λ de imunoglobulina, pois não possuem segmentos gênicos D e somente são rearranjados depois que a outra cadeia do receptor tenha sido expressa.



Como ocorre com os genes de cadeia leve das imunoglobulinas, várias tentativas de rearranjo de cadeia α são possíveis, como mostra a Figura 7.26. A presença de múltiplos segmentos gênicos V_α e cerca de 60 segmentos gênicos J_α, distribuídos por 80 kb de DNA, permite muitas recombinações sucessivas de V_α-J_α. Isso significa que as células T com um rearranjo inicial não-produtivo do gene α são mais prováveis de serem resgatadas por um rearranjo subsequente do que as células B quando apresentam um rearranjo não-produtivo do gene de cadeia α.

Uma diferença importante entre as células B e T é que a reunião final de uma imunoglobulina leva à interrupção do rearranjo gênico e ao início da diferenciação da célula B, enquanto nas células T os rearranjos dos segmentos gênicos V_α continua, a menos que haja uma sinalização por meio de um complexo peptídico próprio:MHC próprio que selecione positivamente o receptor. Isso significa que muitas células T têm recombinações em fase de leitura em ambos os cromossomos e, assim, podem produzir dois tipos de cadeia α. Isso é possível porque, ao contrário das células B, somente a expressão do receptor da célula T não é suficiente para interromper o rearranjo gênico. Dessa forma, o rearranjo dos genes da cadeia α continua mesmo após a produção de um receptor da célula T na superfície celular. Os rearranjos sucessivos em ambos os cromossomos permite que várias cadeias α diferentes sejam produzidas em cada célula T em desenvolvimento, para serem testadas para o reconhecimento do peptídeo próprio:MHC próprio em parceria com a mesma cadeia β. Essa fase de rearranjos gênicos leva de três a quatro dias no camundongo e somente cessa quando ocorre a seleção positiva, como consequência da ligação do receptor, ou quando a célula morre. Pode-se prever que, se a seleção positiva for suficientemente baixa, praticamente uma a cada três células T maduras irá expressar duas cadeias α produtivas na superfície celular. Esse fato foi recentemente confirmado para as células T humanas e de camundongos. Assim, a rigor, os genes de cadeias α do receptor de célula T não estão sujeitos à exclusão alélica. No entanto, como veremos na próxima seção deste capítulo, somente os receptores de células T que são positivamente selecionados para o reconhecimento do peptídeo próprio:MHC próprio podem atuar nas respostas restritas ao MHC próprio. A regulação dos rearranjos dos genes de cadeia α pela seleção positiva assegura que cada célula T tenha uma única especificidade funcional mesmo que duas cadeias α estejam sendo expressas.

Figura 7.26 Múltiplos eventos sucessivos de rearranjos podem resgatar os rearranjos improdutivos da cadeia α do receptor de célula T. A multiplicidade dos segmentos gênicos V e J no locus da cadeia α permite eventos sucessivos de rearranjos para substituir os rearranjos VJ prévios, removendo quaisquer segmentos gênicos intervenientes. A via de resgate da cadeia α assemelha-se àquela dos genes de imunoglobulina da cadeia leve κ (ver Seção 7-5), mas o número de possíveis rearranjos sucessivos é maior. O rearranjo gênico da cadeia α continua até que um rearranjo produtivo leve à seleção positiva, ou a célula morre.

As células T com dupla especificidade podem dar origem a respostas imunes inadequadas se a célula for ativada por meio de um receptor e, ainda, pode atuar nas células-alvo reconhecidas pelo segundo receptor. Entretanto, somente um dos dois receptores será capaz de reconhecer o peptídeo apresentado pela molécula do MHC próprio. Isso ocorre porque, uma vez que a célula tenha sido positivamente selecionada, o rearranjo de cadeia α é interrompido. Assim, a existência de células com dois genes de cadeia α produtivamente rearranjados e com duas cadeias α expressas na superfície celular não necessariamente desafia a ideia de que uma única especificidade funcional seja expressa em cada célula.

Resumo

O timo proporciona um microambiente especializado e estruturalmente organizado para o desenvolvimento das células T maduras. Os precursores de células T migram da medula óssea para o timo, onde interagem com os sinais ambientais como os ligantes para o receptor Notch que direciona o comprometimento com a linhagem T. Os timócitos em desenvolvimento decidem entre três linhagens de células T alternativas: células T $\gamma:\delta$, células T NK e células T $\alpha:\beta$. As células T $\alpha:\beta$ passam por uma série de estágios identificados pela expressão diferencial do CD44 e CD25, proteínas do complexo do receptor de células T:CD3 e os correceptores CD4 e CD8. O desenvolvimento das células T é acompanhado por intensa morte celular, refletindo a rigorosa seleção de células T e eliminação daquelas com especificidades de receptor inadequadas. A maioria dos estágios do desenvolvimento das células T ocorre no córtex tímico, enquanto a medula contém principalmente células T maduras. Nas células T em diferenciação, os genes do receptor recombina de acordo com um programa definido, similar ao das células B, mas com uma complexidade adicional. As células T progenitoras devem escolher não somente uma linhagem única, mas também se desenvolver em células T portadoras do receptor de célula T $\gamma:\delta$ ou receptor de célula T $\alpha:\beta$. Logo no início do seu desenvolvimento, ocorre o predomínio de células T $\gamma:\delta$ e essas células povoam vários tecidos linfoides periféricos, incluindo a pele e os epitélios reprodutivo e intestinal. Posteriormente, mais de 90% dos timócitos expressam os receptores de células T $\alpha:\beta$. Nos timócitos em desenvolvimento, os genes γ , δ e β recombina quase simultaneamente. A sinalização por um receptor $\gamma:\delta$ funcional compromete o precursor com a linhagem $\gamma:\delta$ e essas células interrompem qualquer recombinação gênica posterior e não expressam os correceptores CD4 e CD8. A produção de um gene de cadeia β funcionalmente recombinado e a sinalização pelo receptor de célula pré-T compromete o precursor com a linhagem $\alpha:\beta$.

Até esse ponto, o desenvolvimento dos timócitos ocorreu independentemente da presença do antígeno. Daqui para frente, as decisões no desenvolvimento dependem da interação do receptor de células T $\alpha:\beta$ com seus ligantes peptídeo:MHC. Claramente, o comprometimento de um determinado receptor de célula T com um peptídeo próprio:MHC próprio dependerá da especificidade do receptor. Assim, a próxima fase do rearranjo do gene de cadeia α marca uma importante mudança nas forças que moldam o destino da célula T.

Seleção positiva e negativa das células T

Os precursores de células T que estão comprometidos com a linhagem $\alpha:\beta$ no estágio DN3 seguem uma fase de intensa proliferação no estágio DN4 de desenvolvimento na região subcapsular. Subsequentemente, essas células se diferenciam inicialmente em células de positividade única CD8 imaturas (ISP) e, então, em células duplo-positivas (DP) que expressam baixos níveis de receptores de células T, e ambos correceptores CD4 e CD8 migram para as regiões mais profundas do córtex tímico. Essas células duplo-positivas possuem uma vida de cerca de 3 a 4 dias, a não ser que sejam resgatadas pelo comprometimento de seu receptor de

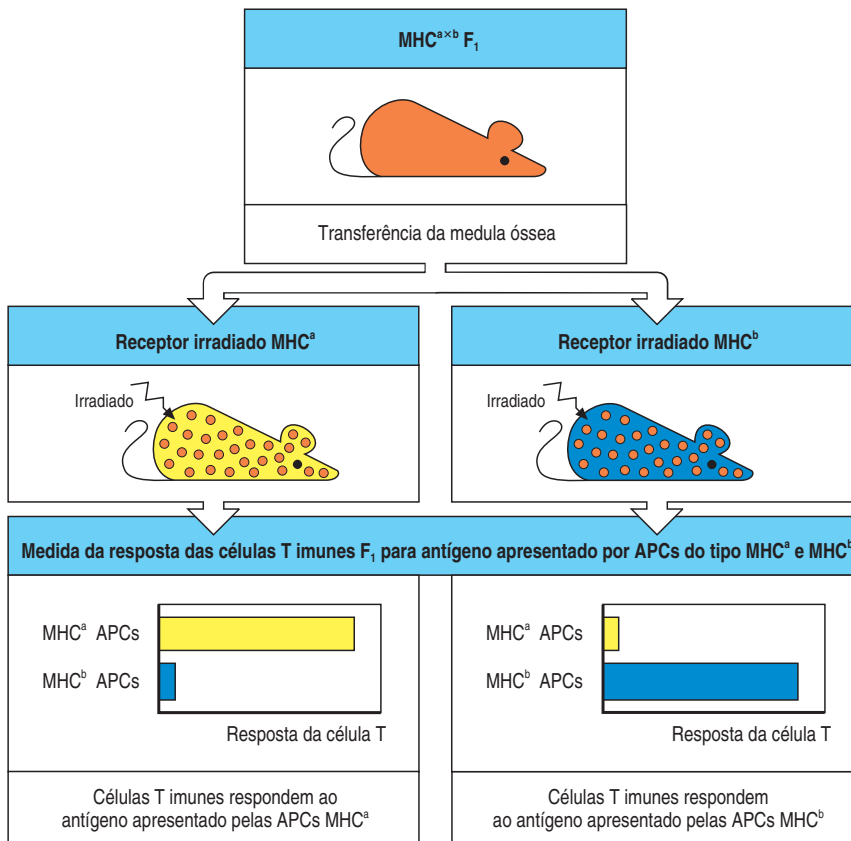


Figura 7.27 A seleção positiva é revelada pela medula óssea de camundongos quiméricos. Como mostrado nos dois conjuntos de quadros superiores, a medula óssea de um camundongo híbrido MHC^{a x b} F₁ é transferida para um camundongo recipiente irradiado do tipo parental (MHC^a ou MHC^b). Quando essas quimeras são imunizadas com antígeno, o antígeno pode ser apresentado por células apresentadoras de antígenos (APCs) derivadas da medula óssea em associação a ambas as moléculas, MHC^a e MHC^b. As células T de um animal híbrido MHC^{a x b} F₁ incluem as células que respondem ao antígeno apresentado pelas APCs do camundongo MHC^a e células que respondem às APCs do camundongo MHC^b (não mostrado). Contudo, quando as células T imunizadas das quimeras são testadas *in vitro* com APCs carregando somente MHC^a ou MHC^b, elas respondem muito melhor ao antígeno apresentado pelas moléculas do MHC do recipiente do mesmo MHC, como mostrado nos quadros inferiores. Isso mostra que as células T sofrem seleção positiva para a restrição do MHC no timo recipiente.

célula T. O resgate das células T duplo-positivas da morte celular programada e sua maturação em células de positividade única CD4 ou CD8 é o processo conhecido como seleção positiva. Somente cerca de 10 a 30% dos receptores de células T produzidos pela recombinação gênica serão capazes de reconhecer os complexos peptídeo próprio:MHC próprio e então atuarem nas respostas restritas ao próprio MHC contra os antígenos estranhos (ver Capítulo 4). Aquelas que tiverem essa capacidade serão selecionadas para sobreviverem no timo. As células duplo-positivas também sofrem seleção negativa. As células T cujos receptores reconhecem os complexos peptídeo próprio:MHC próprio com muita intensidade sofrem apoptose, eliminando as células potencialmente autorreativas. Nesta seleção examinaremos as interações entre os timócitos duplo-positivos em desenvolvimento e os diferentes componentes tímicos e examinaremos os mecanismos pelos quais essas interações moldam o repertório de células T maduras.

7-15 O tipo de MHC do estroma tímico seleciona o repertório de células T maduras que podem reconhecer antígenos estranhos apresentados pelo mesmo tipo de MHC

A seleção positiva foi inicialmente demonstrada em experimentos utilizando-se camundongos que tiveram suas medulas ósseas completamente substituídas por medulas de camundongos geneticamente idênticos com exceção da região do MHC. Esses camundongos são conhecidos por **quimeras de medula óssea** (ver Apêndice I, Seção A-43). O camundongo receptor é inicialmente irradiado para destruir todos os seus linfócitos e as células progenitoras da medula óssea. Após o transplante de medula óssea, todas as células derivadas da medula terão o genótipo do doador. Nestas estarão incluídos todos os linfócitos, bem como as células apresentadoras de antígeno com as quais interagem. Os demais tecidos do animal, incluindo células estromais não-linfóides do timo, são do mesmo genótipo do MHC do receptor.

Figura 7.28 Resumo das respostas de células T à imunização na medula óssea de camundongos quiméricos. Um grupo de camundongos quiméricos de medula óssea com diferentes combinações de tipos de MHC de doadores e recipientes foi estudado. Esses camundongos foram, então, imunizados; suas células T foram isoladas e testadas *in vitro* para uma reação imune secundária usando células apresentadoras de antígenos (APCs) de MHC^a ou MHC^b. Os resultados são indicados nas últimas duas colunas. As células T podem fazer respostas imunes antígeno-específicas mais eficazes se as células APCs, presentes no hospedeiro durante a imunização, compartilham pelo menos uma molécula do MHC com o timo no qual as células T se desenvolveram.

Doador de medula óssea	Recipiente	Camundongos contêm APC do tipo:	Respostas secundárias das células T ao antígeno apresentado <i>in vitro</i> pela APC do tipo:	
			MHC ^a APC	MHC ^b APC
MHC ^{a×b}	MHC ^a	MHC ^{a×b}	Sim	Não
MHC ^{a×b}	MHC ^b	MHC ^{a×b}	Não	Sim
MHC ^a	MHC ^b	MHC ^a	Não	Não
MHC ^a	MHC ^b + MHC ^b APC	MHC ^a + MHC ^b	Não	Sim

Nos experimentos que demonstraram a seleção positiva, os camundongos doadores eram híbridos F₁, derivados de pais MHC^a e MHC^b, pertencendo, assim, ao genótipo MHC^{a×b}. Os receptores irradiados eram de uma das linhagens parentais, ou MHC^a ou MHC^b. Devido à restrição ao MHC, as células T individuais reconhecem MHC^a ou MHC^b, mas nunca as duas moléculas. Em condições normais, um número aproximadamente igual de células T MHC^{a×b} dos camundongos híbridos F₁ MHC^{a×b} reconhecerá antígenos apresentados por MHC^a ou MHC^b. Mas nas quimeras de medula óssea, nas quais as células T de genótipo MHC^{a×b} se desenvolvem em um timo do MHC^a, as células T imunizadas para um determinado antígeno reconhecem principalmente esse antígeno, senão exclusivamente, quando apresentado por moléculas MHC^a, mesmo que as células apresentadoras de antígenos apresentem os antígenos ligados a ambas moléculas do MHC^a e MHC^b. Esses experimentos demonstraram que as moléculas do MHC presentes no ambiente no qual as células T se desenvolveram, principalmente aquelas células resistentes à radiação (nesse caso, MHC^a), determinam a restrição ao MHC do repertório das células T maduras. Isso forneceu a primeira evidência para a seleção positiva das células T em desenvolvimento.

Um experimento similar, envolvendo enxertos de tecido do timo, mostrou que o componente tímico resistente à radiação responsável pela seleção positiva é o estroma tímico. Nesses experimentos, os animais recipientes eram camundongos atímicos *nude* ou timentomizados de genótipo MHC^{a×b}, com enxertos de estroma tímico do genótipo MHC^a. Assim, todas as suas células eram portadoras de MHC^a e MHC^b, com exceção das células do estroma tímico. As células MHC^{a×b} da medula óssea desses animais também maturaram em linfócitos T capazes de reconhecer antígenos apresentados pelo MHC^a, mas não os antígenos apresentados pelo MHC^b. Esse resultado mostrou que o que as células T maduras consideram como MHC próprio é determinado pelas moléculas do MHC expressas pelas células do estroma tímico que elas encontram durante o desenvolvimento intratímico. Esses resultados também sugerem que o fenômeno de restrição ao MHC, observado nas quimeras de medula óssea imunizadas pode ser mediado no timo, provavelmente pela seleção de células T em desenvolvimento.

Os camundongos quiméricos usados para demonstrar a seleção positiva produzem respostas normais de células T frente a antígenos estranhos. Em contraste, quimeras produzidas pela injeção de células da medula óssea MHC^a em animais MHC^b não podem realizar respostas normais de células T. Isso ocorre porque as células T, nesses animais, foram selecionadas para reconhecer peptídeos somente quando apresentados por MHC^b, enquanto as células apresentadoras de antígeno que eles encontram como células T maduras na periferia são, em sua maioria, células MHC^a derivadas da medula óssea. As células T não reconhecerão o antígeno apresentado pelas células apresentadoras de antígeno com seu próprio tipo de MHC, e essas células T podem ser ativadas nesses animais apenas se células apresentadoras de antígeno do tipo MHC^b forem injetadas junto com o antígeno. Assim, para que um enxerto de medula óssea possa reconstituir a imunidade das células T, deve haver pelo menos uma molécula do MHC em comum entre o doador e o receptor (ver Figura 7.28).

7-16 Somente os timócitos cujos receptores interagem com os complexos peptídeo próprio:MHC próprio podem sobreviver e amadurecer

As quimeras de medula óssea e o enxerto tímico forneceram evidências de que as moléculas do MHC no timo influenciam o repertório de células T restritas ao MHC. Contudo, os camundongos transgênicos para os genes rearranjados do receptor da célula T forneceram a primeira evidência conclusiva de que a interação das células T com os complexos peptídeo próprio:MHC próprio é necessária à sobrevivência das células T imaturas e para a sua maturação em células T CD4 e CD8 virgens. Para esses experimentos, os genes de cadeia α e β rearranjados foram clonados a partir de uma linhagem de célula T ou clone (ver Apêndice I, Seção A-24) cuja origem, especificidade antigênica e restrição ao MHC eram bem caracterizadas. Quando tais genes são introduzidos nos genomas de camundongos, esses transgenes são expressos logo no início do desenvolvimento dos timócitos e a recombinação dos genes endógenos do receptor de células T é inibida. Os genes da cadeia β são inibidos completamente, mas os genes da cadeia α apenas parcialmente, de modo que a maioria das células T em desenvolvimento expressa o receptor codificado pelo transgene.

Introduzindo-se os transgenes para o receptor da célula T em camundongos de genótipo MHC conhecido, o efeito das moléculas do MHC conhecidas no amadurecimento dos timócitos com receptores de especificidade conhecidos pode ser estudado diretamente, sem a necessidade de imunização e análise da função efetora. Estes estudos mostraram que os timócitos portadores de um determinado receptor de célula T pode se desenvolver para o estágio duplo-positivo no timo que expressa uma molécula do MHC diferente daquela na qual a célula portadora do receptor de célula T teve origem. Entretanto, estes timócitos transgênicos se desenvolvem além do estágio duplo-positivo e tornam-se maduros somente se o timo expressar a mesma molécula do MHC próprio da qual o clone de célula T original foi selecionado (Figura 7.29). Esses experimentos também estabeleceram o destino das células T que falharam na seleção positiva. Os genes recombinados do receptor de células T maduras específico para um peptídeo apresentado por uma determinada molécula do MHC foram introduzidos em um camundongo receptor deficiente dessa molécula, e o destino dos timócitos foi investigado pela coloração com anticorpos específicos para o receptor transgênico. Anticorpos contra outras moléculas, como CD4 e CD8, foram utilizados ao mesmo tempo para marcar os estágios de desenvolvimento das células T. Demonstrou-se que as células que não reconheciam as moléculas do MHC presentes no epitélio tímico jamais progrediam após o estágio duplo-positivo e morriam no timo em três ou quatro dias após sua última divisão.

7-17 A seleção positiva atua no repertório de receptores de células T com especificidade inerente às moléculas do MHC

A seleção positiva atua em um repertório de receptores cuja especificidade é determinada pela combinação de segmentos gênicos geminais e regiões juncionais cuja diversidade é criada ao acaso durante o rearranjo gênico (ver Seção 4-8). Entretanto, parece que os receptores de células T exibem um desvio para o reconhecimento das moléculas mesmo antes da seleção positiva. Se a especificidade de ligação de um repertório não-selecionado for completamente ao acaso, somente uma proporção relativamente pequena de timócitos deveria ser capaz de reconhecer qualquer molécula do MHC. Entretanto, parece que as alças variáveis CDR1 e CDR2 das cadeias do receptor de célula T, as quais são codificadas nos segmentos gênicos V da linhagem germinal (ver Seção 4-10), conferem uma especificidade intrínseca às moléculas do MHC. Isso é evidente pela maneira como essas duas regiões fazem contato com moléculas do MHC em forma cristalina (ver Seção 3-16). Uma especificidade inerente às moléculas do MHC foi também demonstrada pela análise de células T maduras expressando um repertório não-

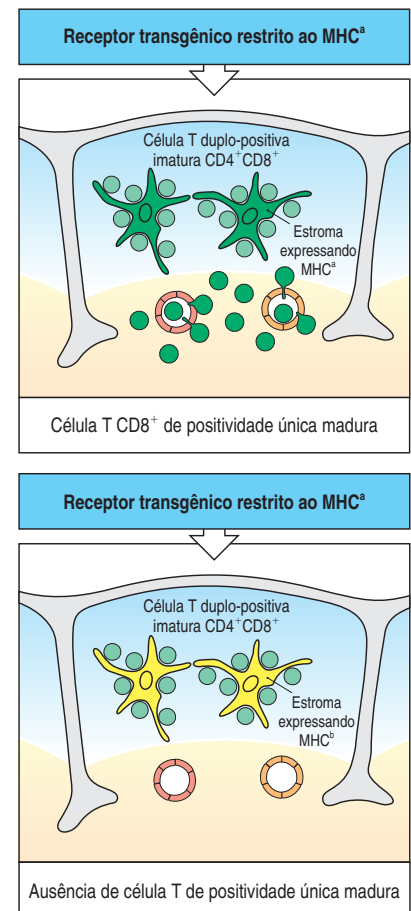


Figura 7.29 A seleção positiva é demonstrada pelo desenvolvimento de células T que expressam transgenes para o receptor de células T rearranjado. Em camundongos transgênicos para os genes do receptor de células T α : β , a maturação das células T depende do haplótipo do MHC expresso no timo. Se um animal transgênico expressa o mesmo haplótipo do MHC em suas células do estroma tímico, que um camundongo no qual os genes da cadeia β e da cadeia α do TCR rearranjados foram clonados (os dois MHC^a no quadro superior), então as células T que expressam o receptor de células T transgênico irão se desenvolver do estágio duplo-positivo (verde claro) em células T maduras (verde escuro), nesse caso, em células T maduras CD8⁺ de positividade única. Se os transgênicos com TCR restrito ao MHC^a forem cruzados com um MHC diferente (MHC^b, amarelo) (quadro inferior), então a célula T em desenvolvimento que expressa o receptor transgênico progredirá para o estágio duplo-positivo mas não maturará. Esta falha deve-se à ausência de interação entre o receptor transgênico com a molécula do MHC no córtex tímico e, portanto, não emite o sinal para seleção positiva.

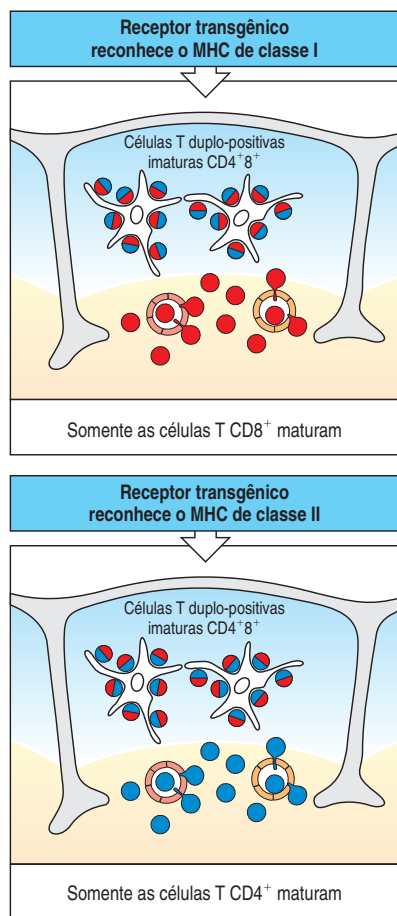


Figura 7.30 As moléculas do MHC que induzem seleção positiva determinam a especificidade do correceptor. Em camundongos transgênicos para o receptor de células T restrito a uma molécula do MHC de classe I (quadro superior), todas as células T maduras que se desenvolvem possuem o fenótipo CD8 (vermelho). Em camundongos transgênicos para o receptor restrito a uma molécula do MHC de classe II (quadro inferior), todas as células T maduras que se desenvolvem possuem o fenótipo CD4 (azul). Nos dois casos, encontra-se um número normal de timócitos imaturos duplo-positivos (metade azul, metade vermelho). A especificidade do receptor de célula T determina o resultado da via de desenvolvimento, assegurando que somente as células T maduras estejam equipadas com um correceptor capaz de ligar-se a uma mesma molécula do MHC próprio do receptor de célula T.

selecionado de receptores. Essas células T maduras podem ser induzidas a se desenvolverem em culturas de órgãos tímicos fetais que não expressam moléculas do MHC de classes I e II, substituindo a ligação com anticorpos anti-cadeia β ou anti-CD4 pelo comprometimento do receptor responsável para a seleção positiva normal. Quando a reatividade dessas células T CD4 selecionadas pelo anticorpo é testada, cerca de 5% são capazes de responder a qualquer genótipo do MHC de classe II, e, por elas terem se desenvolvido sem seleção pelas moléculas do MHC, isso deve refletir uma especificidade inerente dos segmentos gênicos V da linhagem germinal. A especificidade para um gene do MHC codificado na linhagem germinal deve aumentar significativamente a proporção de receptores que podem ser selecionados positivamente em qualquer indivíduo.

7-18 A seleção positiva coordena a expressão do CD4 ou CD8 com a especificidade para o receptor da célula T e as funções efetoras potenciais da célula T

Durante a seleção positiva, um timócito expressa ambas as moléculas correceptoras CD4 e CD8. No final do processo seletivo, os timócitos maduros prontos para exportação para a periferia expressam apenas uma dessas moléculas correceptoras. Além disso, quase todas as células T CD4 maduras que reconhecem peptídeos ligados a moléculas do MHC próprias de classe II são programadas para se tornarem células secretoras de citocinas. Em contrapartida, a maioria das células que expressam CD8 tem receptores que reconhecem peptídeos ligados a moléculas do MHC próprias de classe I e são programadas para se tornarem células citotóxicas efetoras. Desse modo, a seleção positiva também determina o fenótipo de superfície celular e o potencial funcional da célula T madura, selecionando o correceptor apropriado para um eficaz reconhecimento do antígeno e o programa apropriado para a eventual diferenciação funcional da célula T na resposta imune.

Experimentos feitos com camundongos transgênicos para os genes do receptor de célula T rearranjados mostram claramente que é a especificidade do receptor de célula T para moléculas de peptídeos próprios:MHC próprios que determina qual o correceptor a ser expresso pela célula T madura. Se os transgenes do receptor de célula T codificam um receptor específico para os antígenos apresentados por moléculas do MHC próprias de classe I, todas as células T maduras que expressam o receptor transgênico são células T CD8. De modo semelhante, em camundongos transgênicos para um receptor que reconhece o antígeno com moléculas do MHC próprias de classe II, todas as células T maduras que expressam o receptor transgênico são células T CD4 (Figura 7.30).

A importância das moléculas do MHC em tais processos seletivos também pode ser ilustrada pela classe de doenças de imunodeficiência humanas, conhecida como **síndromes do linfócito nu**, causadas por mutações que levam à ausência de moléculas do MHC nos linfócitos e nas células tímicas epiteliais. Indivíduos que não possuem moléculas do MHC de classe II possuem células T CD8, mas apenas algumas poucas células T CD4 muito anormais. Resultados similares também foram obtidos com camundongos nos quais a expressão do MHC de classe II foi eliminada por ruptura gênica orientada (ver Apêndice I, Seção A-47). Camundongos e humanos que não possuem moléculas do MHC de classe I não têm células T CD8. Consequentemente, as moléculas do MHC de classe II são absolutamente necessárias ao desenvolvimento da célula T CD4, ao passo que as moléculas do MHC de classe I são necessárias ao desenvolvimento dos linfócitos T CD8.

Nas células T maduras, as funções do correceptor de CD8 e CD4 dependem de suas respectivas capacidades de se ligar a sítios invariáveis nas moléculas do MHC de classes I e II (ver Seção 3-17). A ligação do correceptor a uma molécula do MHC é também necessária à seleção positiva normal, como demonstrado para CD4 no experimento descrito na próxima seção. Assim, a seleção positiva depende da ocupação do receptor de antígeno e do correceptor com uma molécula do MHC e

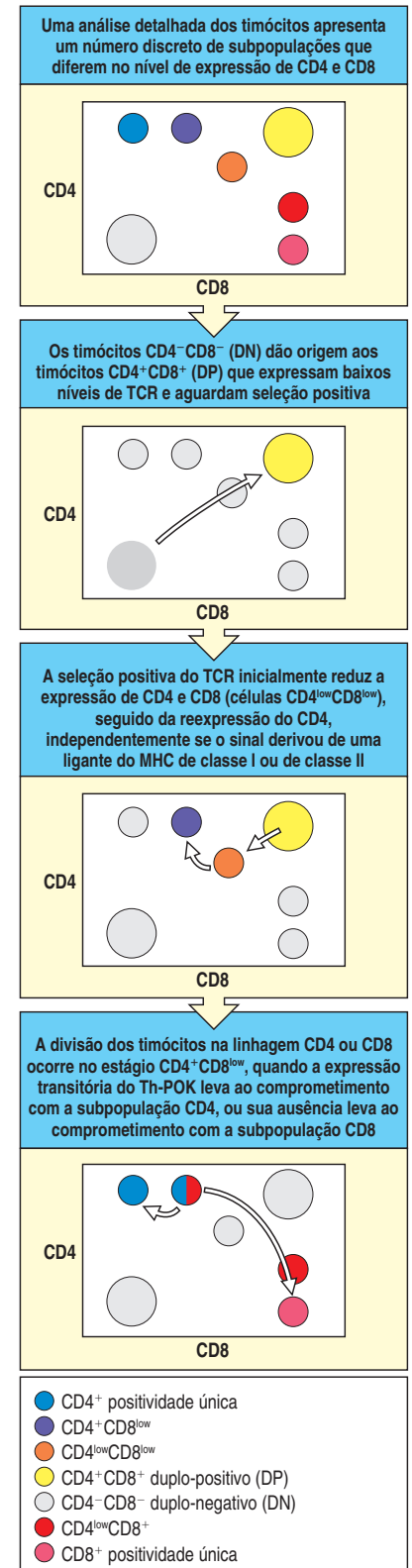
Figura 7.31 Estágios da seleção positiva das células T $\alpha:\beta$ identificadas por citometria de fluxo. O diagrama representa um resumo dos resultados da análise por FACS (ver Apêndice I, Figura A.25) das populações dos timócitos tímicos em diferentes estágios em relação às moléculas de correceptor CD4 e CD8. Cada círculo colorido representa uma subpopulação de timócitos nos diferentes estágios do desenvolvimento. As células duplo-negativas (DN) que reorganizaram a cadeia β com sucesso e estão expressando um receptor de célula pré-T (pré-TCR) proliferam e, depois, expressam os correceptores CD8 e CD4. O rearranjo do locus de cadeia α ocorre nessas células, com a expressão de um receptor de célula T na superfície, inicialmente em baixos níveis e, posteriormente, em níveis intermediários. Nessas células, a sinalização é dependen-

te do correceptor. Se o receptor de célula T expresso interage com sucesso com uma molécula do MHC no estroma tímico e induz seleção positiva, a célula inicialmente reduz a expressão do CD4 e do CD8 e depois aumenta a expressão do CD4, produzindo uma população $CD4^+CD8^{low}$. Se a seleção foi realizada por uma molécula do MHC de classe II, a sinalização na célula T $CD4^+CD8^{low}$ não persiste por muito tempo, ocorre o comprometimento com a linhagem CD4, a manutenção da expressão do CD4 e a perda da expressão do CD8. Se a seleção foi realizada por uma molécula do MHC de classe I, a sinalização na célula T $CD4^+CD8^{low}$ não persiste por muito tempo, ocorre o comprometimento com o CD8, a re-expressão do CD8 e a perda da expressão do CD4 e do Th-POK, fator de transcrição semelhante ao POZ/Kruppel indutor de célula T auxiliar.

determina a sobrevivência de células de positividade única que expressam o correceptor apropriado. Entretanto, o mecanismo por meio do qual o comprometimento da linhagem é coordenado pela especificidade do receptor do antígeno e do correceptor ainda não está estabelecido. Atualmente, parece que os timócitos em desenvolvimento integram os sinais que recebem de ambos, receptor e correceptor de antígenos, para determinar o seu destino. Os sinais da molécula Lck associados ao correceptor são efetivamente transmitidos quando a molécula CD4 é ativada como correceptora, em vez da molécula CD8; esses sinais da Lck têm uma função importante na decisão de se tornar uma célula T CD4 madura. Parece que quando a célula T recebe um sinal induzindo seleção positiva por meio do receptor de célula T, primeiro diminuem a expressão de ambas as moléculas CD4 e CD8, para depois reexpressar CD4 independentemente se o receptor de célula T estava comprometido com moléculas do MHC de classe I ou de classe II (Figura 7.31). Um modelo propõe que a intensidade ou duração do sinal na reexpressão de CD4 determinará a escolha da linhagem. Se a célula está sendo selecionada pelo MHC de classe II, a reexpressão do CD4 produzirá um sinal mais forte e contínuo, mediado em parte pelo Lck e será responsável pela diferenciação posterior na via CD4, com perda completa de CD8. Se a célula está sendo selecionada pelo MHC de classe I, a re-expressão do CD4 não induzirá mais sinalização via Lck; esse fraco sinal do correceptor irá, por sua vez, determinar o comprometimento com o CD8, com perda subsequente da expressão do CD4 e a reexpressão do CD8.

É um princípio geral de comprometimento com a linhagem o fato de que os distintos sinais devem ser criados para ativar fatores específicos de uma linhagem e gerar uma divergência na programação do desenvolvimento. Por exemplo, o fator de transcrição Th-POK (**T**-helper inducing **POZ/Kruppel-like**) (ver Figura 7.31) é essencial ao desenvolvimento da linhagem CD4 a partir dos timócitos duplo-positivos, como demonstrado pelo fato de que uma mutação de perda de função que ocorre naturalmente na Ph-POK causa um redirecionamento dos timócitos restritos ao MHC de classe II para a linhagem CD8. Embora muito ainda seja desconhecido sobre esse processo de desenvolvimento dos timócitos $\alpha:\beta$, está claro que diferentes sinais criados resultam em uma divergência do programa funcional, de modo que a habilidade de expressar genes envolvidos na morte das células-alvo, por exemplo, direciona o desenvolvimento para as células T CD8, mas não para a maioria das células T CD4, embora o potencial para expressar vários genes de citocinas se desenvolva nas células T CD4 e, em uma pequena proporção, nas células T CD8.

A maioria dos timócitos duplo-positivos que sofrem seleção positiva se desenvolve em células T de positividade única para CD4 ou CD8. Entretanto, o timo também produz uma população minoritária de células T que expressa CD4 mas não CD8 e que parece representar uma linhagem distinta de células T que regula a ação de outras células T. Estas células também expressam altos níveis de proteínas de superfície celular CD25 e CTLA-4 (ver Seção 6-20) e o fator de transcrição FoxP3 e são



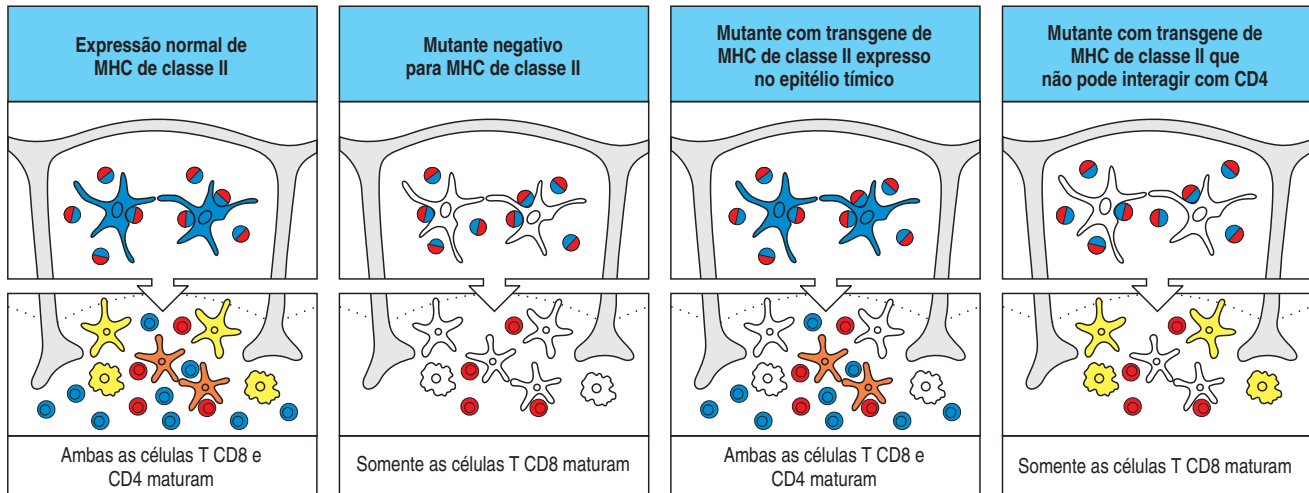


Figura 7.32 As células epiteliais corticais tímicas fazem a seleção positiva. No timo de camundongos normais (primeiro quadro), que expressam moléculas do MHC de classe II nas células epiteliais no córtex tímico (azul), bem como nas células epiteliais medulares (laranja) e nas células derivadas da medula óssea (amarelo), ambas as células T CD4 (azul) e CD8 (vermelho) maturam. Os timócitos duplo-positivos são mostrados com metade vermelha e metade azul. O segundo quadro apresenta camundongos mutantes nos quais a expressão do MHC de classe II foi eliminada por meio da remoção gênica direcionada; nesses camundongos, poucas células T CD4 se desenvolvem, embora as células T CD8 se desenvolvam normalmente. Nos camundongos negativos para o MHC de classe II contendo um transgene para o MHC de classe II expresso somente nas células epiteliais do córtex tímico (terceiro quadro), números normais de células T CD4 maturam. A molécula do MHC de classe II com um defeito no sítio de ligação do CD4 é expressa e não ocorre seleção positiva (quarto quadro). Isso indica que as células epiteliais corticais são cruciais no processo de seleção positiva e que as moléculas do MHC de classe II precisam ser capazes de interagir com a proteína CD4.

conhecidas como **células T reguladoras naturais** (células T_{reg}). A base para a seleção e o desenvolvimento desta subpopulação de células T ainda é desconhecida.

7-19 As células epiteliais do córtex tímico são responsáveis pela seleção positiva de timócitos em desenvolvimento

Os estudos de transplante de timo, descritos na Seção 7-15, indicaram que as células estromais eram importantes para a seleção positiva. Essas células formam uma rede de processos celulares que fazem estreito contato com as células T duplo-positivas que estão passando por seleção positiva (Figura 7.16), e os receptores de células T podem ser observados agregados com as moléculas do MHC nos locais de contato. A evidência direta de que as células epiteliais do córtex tímico são as mediadoras da seleção positiva provém de uma engenhosa manipulação de camundongos, cujos genes do MHC de classe II foram eliminados por ruptura gênica orientada (ver Figura 7.32). Os camundongos mutantes deficientes de moléculas do MHC de classe II normalmente não produzem as células T CD4. Para testar o papel do epitélio tímico na seleção positiva, um gene do MHC de classe II foi colocado sob o controle de um promotor que restringia sua expressão gênica às células epiteliais corticais do timo. Esse foi, então, introduzido como transgene nesses animais mutantes, restaurando o desenvolvimento das células T CD4. Uma modificação desse experimento mostrou que, para promover o desenvolvimento normal das células T CD4, as moléculas do MHC de classe II do epitélio cortical tímico devem ser capazes de interagir com o CD4. Assim, quando o transgene do MHC de classe II expresso no timo contém uma mutação que impede a ligação ao CD4, pouquíssimas células T CD4 são desenvolvidas. Estudos similares sobre a interação do CD8 com as moléculas do MHC de classe I mostraram que a ligação do correceptor é também necessária à seleção positiva normal das células CD8.

O papel crucial do epitélio tímico na seleção positiva nos faz questionar se há algo distinto na propriedade de apresentação do antígeno dessas células. No momento, isso não está claro. Entretanto, o epitélio tímico difere de outros tecidos em relação às proteases usadas para degradar a cadeia invariável (Ii) durante o transporte das moléculas do MHC de classe II para a superfície celular (ver Seção 5-8). A protease cathepsina L é dominante no epitélio cortical tímico, e na periferia, a cathepsina S parece ser a mais importante. Consequentemente, o desenvolvimento das células T CD4 em camundongos nocautes deficientes para a cathepsina L é drasticamente alterado. As células epiteliais tímicas parecem expressar na superfície celular uma densidade relativamente alta de moléculas do MHC de classe II que retêm o peptídeo associado à cadeia invariável (CLIP) (ver Figura 5.9). Uma outra razão para que as células do epitélio tímico sejam consideradas críticas é

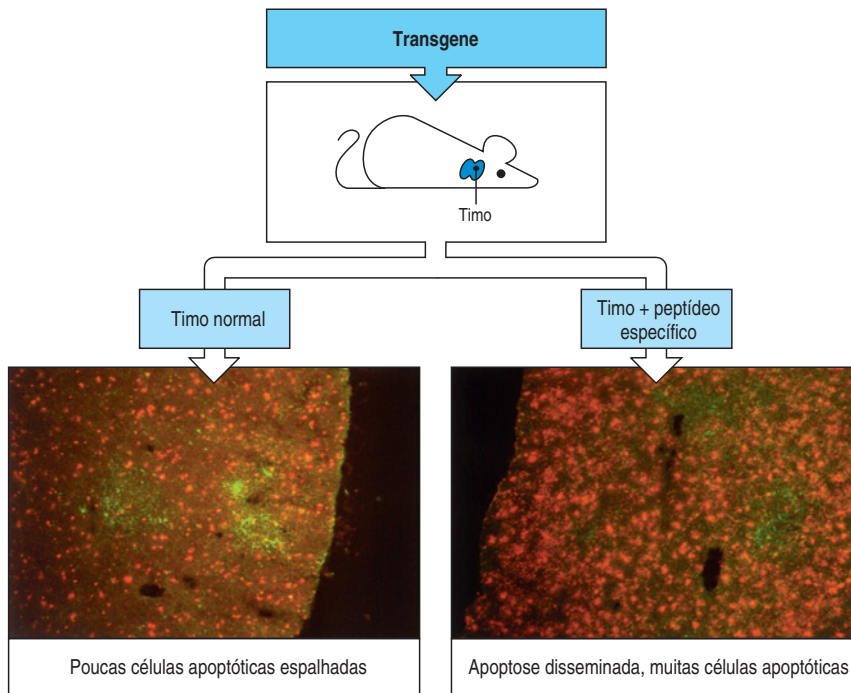


Figura 7.33 As células T específicas para os antígenos próprios são deletadas no timo. Todas as células T possuem a mesma especificidade em camundongos transgênicos para um receptor de célula T que reconhece um peptídeo conhecido complexo como MHC próprio. Na ausência do peptídeo, a maioria dos timócitos amadurece e emigra para a periferia. Isso pode ser visto no quadro inferior à esquerda, onde um timo normal é marcado com anticorpo para identificar a medula (verde) e pela técnica TUNEL (ver Apêndice I, Seção A-32) para identificar as células apoptóticas (vermelho). Se os camundongos são injetados com um peptídeo que é reconhecido pelo receptor de célula T transgênico, uma morte celular massiva ocorre no timo, como mostrado pelos números aumentados de células apoptóticas à direita no quadro inferior. (Cortêsias de A. Wack e D. Kioussis.)

devido ao fato de que essas células estão anatomicamente próximas aos timócitos em desenvolvimento durante o período de seleção positiva e há poucos macrófagos e células dendríticas no córtex.

7-20 As células T que reagem fortemente contra antígenos próprios são eliminadas no timo

Quando o receptor de célula T de uma célula T virgem madura se liga ao complexo peptídeo:MHC de uma célula apresentadora de antígeno especializada nos órgãos linfoides periféricos, a célula T é estimulada a proliferar e a produzir células T efectoras. Em contraste, quando o receptor de célula T em um timócito em desenvolvimento encontra seu antígeno correspondente no estroma tímico ou nas células derivadas da medula óssea do estroma tímico, ela morre por apoptose. Esta resposta das células T imaturas ao estímulo pelo antígeno é a base da seleção negativa. A eliminação dessas células T no timo evita sua posterior ativação potencialmente prejudicial se encontrar os mesmos peptídeos quando maduras.

A seleção negativa foi demonstrada pelo uso de autopeptídeos naturais ou artificiais. A seleção negativa dos timócitos reativos aos autopeptídeos foi demonstrada em experimentos com camundongos transgênicos para o TCR, no qual a maioria dos timócitos expressam um receptor de célula T específico para um peptídeo de ovalbumina ligado a uma molécula do MHC de classe II. Quando esses camundongos são injetados com peptídeo de ovalbumina, a maioria dos timócitos duplo-positivos CD4 CD8 do córtex tímico morrem por apoptose (Figura 7.33). A seleção negativa contra peptídeos próprios naturais foi detectada somente em camundongos machos transgênicos TCR que expressam receptores de células T específicos. Os timócitos portadores desses receptores desaparecem da população de células T em desenvolvimento nos machos no estágio duplo-positivo CD4 CD8, e, assim, nenhuma célula de positividade única portadora do receptor transgênico pode maturar. Por outro lado, em fêmeas, as quais não possuem o peptídeo específico dos machos, as células T transgênicas maturam normalmente. A seleção negativa contra peptídeos específicos dos machos também foi demonstrada em camundongos normais, onde também ocorre por deleção de células T.

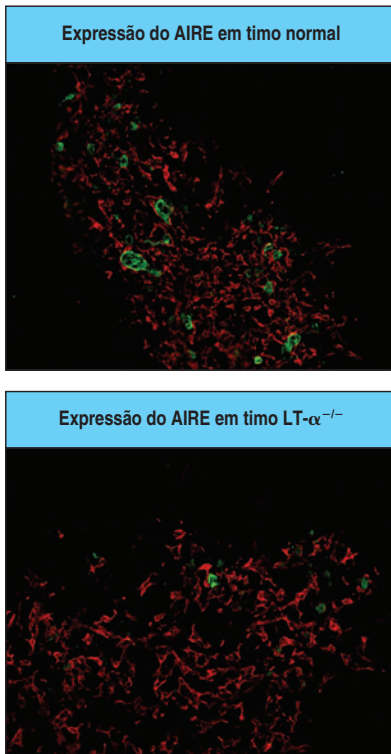


Figura 7.34 O AIRE é expresso na medula do timo e promove a expressão das proteínas normalmente expressas nos tecidos periféricos. A expressão do AIRE pelas células da medula tímica é regulada pela linfotoxina (LT)- α , que sinaliza por meio do receptor LT- β . Quadro superior: expressão do AIRE (verde) é mostrada por imunofluorescência, em amarelo, na medula tímica selvagem. A expressão do marcador epitelial da medula tímica MTS10 está apresentada em vermelho. Quadro inferior: a expressão do AIRE pelas células medulares tímicas é reduzida nos camundongos LT- $\alpha^{-/-}$. (Cortesia de R.K. Chin e Y.-X.Fu.)

O estágio do desenvolvimento no qual ocorre a seleção negativa pode diferir dependendo do sistema experimental específico e do autoantígeno empregado. Por exemplo, camundongos transgênicos para o TCR podem expressar um receptor de célula T funcional mais precocemente durante o desenvolvimento do que um animal normal, e apresentar uma alta frequência de células reativas no timo contra qualquer antígeno. Essas características podem fazer com que ocorra seleção negativa mais cedo no animal transgênico do que no animal normal. Um sistema mais fisiológico para avaliação da seleção negativa envolve a expressão do transgênico de apenas uma cadeia β reativa do receptor de célula T contra o peptídeo derivado do citocromo *c* de mariposa. Em tais camundongos transgênicos, a cadeia β pareia com uma cadeia α endógena, mas a frequência das células T reativas ao peptídeo é suficiente para a deleção com tetrâmeros peptídeo:MHC (ver Apêndice I, Seção A-28). Estes estudos indicam que a seleção negativa pode ocorrer em todos os estágios do desenvolvimento e que a seleção negativa e positiva podem não ser necessariamente um processo sequencial.

Esses experimentos ilustram o princípio pelo qual os complexos peptídeo próprio:MHC próprios encontrados no timo eliminam, durante o desenvolvimento, o repertório de células T imaturas que possuem receptores autorreativos. Um problema óbvio com esse esquema é que existem muitas proteínas tecido-específicas, tais como a insulina pancreática, a qual não é esperada que seja expressa no timo. Contudo, agora está claro que muitas das tais proteínas “tecido-específicas” são, na verdade, expressas por algumas células estromais presentes na medula tímica. Dessa forma, a seleção negativa intra-tímica aplica-se mesmo a proteínas que deveriam ser restritas a outros tecidos fora do timo. A expressão dessas proteínas tecido-específicas na medula tímica é controlada, de forma ainda desconhecida, por um gene chamado *AIRE* (regulador autoimune). O *AIRE* é expresso nas células estromais localizadas na medula tímica. As mutações no *AIRE* dão origem a uma doença autoimune conhecida como **síndrome poliglandular autoimune tipo I** ou **distrofia autoimune poliendócrinopática-candidíase-ectodérmica (APECED)**, salientando a importante função da expressão intratímica de proteínas tecido-específicas à manutenção da tolerância ao próprio. A expressão do *AIRE* é induzida pela sinalização da linfotoxina (LT) e, em camundongos deficientes de LT- α e de seu receptor, a expressão do *AIRE* é reduzida (ver Figura 7.34). Nesses camundongos, a expressão da insulina na medula tímica está reduzida quando comparada a camundongos normais e a tolerância periférica à insulina está prejudicada. Assim, a seleção negativa das células T em desenvolvimento envolve a interação com autopeptídeos ubíquos e autoantígenos restritos aos tecidos e pode ocorrer tanto no córtex quanto na medula tímica.

Ainda não está claro se o *AIRE* é responsável pela expressão de todas as proteínas próprias no timo. Assim, a seleção negativa no timo pode não remover todas as células T reativas aos autoantígenos que ocorrem exclusivamente em outros tecidos ou que são expressas em diferentes períodos do desenvolvimento. Contudo, existem diversos mecanismos que atuam na periferia e impedem as células T maduras de responder para tais antígenos tecido-específicos. Isso será discutido no Capítulo 13, no qual abordaremos o problema de respostas autoimunes e seu escape.

7-21 A seleção negativa é conduzida mais eficientemente por células apresentadoras de antígeno derivadas da medula óssea

Como discutido anteriormente, a seleção negativa ocorre durante todos os estágios de desenvolvimento dos timócitos, tanto no córtex quanto na medula tímica, e parece ser mediada por diferentes tipos celulares. Entretanto, parece haver uma hierarquia na eficácia das células na mediação da seleção negativa. As mais importantes parecem ser os macrófagos e as células dendríticas derivadas da medula óssea. Essas células são apresentadoras de antígeno que também podem ativar células T maduras nos tecidos linfoides periféricos, como veremos no Capítulo 8. Os antígenos próprios apresentados por essas células são, portanto, a fonte mais

importante de respostas autoimunes potenciais, e as células T que respondem a esses peptídeos próprios devem ser eliminadas no timo.

Experiências com quimeras de medula óssea mostram claramente o papel dos macrófagos e das células dendríticas tímicas na seleção negativa. Nesses experimentos, a medula óssea F_1 $MHC^{a \times b}$ é enxertada em uma das linhagens parentais (MHC^a na Figura 7.35). As células T $MHC^{a \times b}$ em desenvolvimento nos animais receptores são expostas ao epitélio tímico MHC^a . As células dendríticas derivadas da medula óssea e os macrófagos irão, contudo, expressar tanto MHC^a quanto MHC^b . As quimeras de medula óssea irão tolerar enxertos de pele de ambos os animais MHC^a e MHC^b (ver Figura 7.35). A partir da aceitação de ambos os enxertos, podemos inferir que as células T em desenvolvimento não são autorreativas para um dos antígenos do MHC. As únicas células que podem apresentar complexos de peptídeos próprios: MHC^b para os timócitos são as células derivadas da medula óssea. Portanto, acredita-se que as células dendríticas e os macrófagos tenham um papel crucial na seleção negativa.

Além disso, os timócitos e as células epiteliais tímicas podem causar a deleção de células autorreativas. Tais reações podem ter, normalmente, pouco significado, em comparação à função dominante das células derivadas da medula óssea. Em pacientes que sofrem transplante de medula óssea de um doador não-relacionado, contudo, no qual todos os macrófagos e células dendríticas tímicas são do tipo do doador, a seleção negativa mediada pelas células epiteliais tímicas pode assumir uma importância especial na manutenção da tolerância aos antígenos do próprio receptor.

7-22 A especificidade e/ou a força dos sinais para a seleção positiva e negativa devem ser diferentes

Já descrevemos que as células T são selecionadas positivamente pela restrição ao MHC próprio e negativamente pela a autotolerância por complexos peptídeo próprio:MHC próprios expressos nas células estromais tímicas. Uma questão ainda não resolvida é como a interação do receptor com os complexos peptídeo:MHC próprios distingue entre esses dois desfechos distintos. Primeiro, as interações que levam à seleção positiva devem incluir mais especificidades de receptores do que ocorre na seleção negativa. Caso contrário, todas as células que são selecionadas positivamente no córtex tímico seriam subsequentemente eliminadas por seleção negativa, e nenhuma célula T seria produzida (ver Figura 7.36). Segundo, as consequências das interações levando à seleção positiva ou negativa devem diferir, de modo que as células que reconhecem peptídeo próprio:MHC nas células epiteliais do córtex madurem, ao passo que aquelas cujos receptores podem conferir autorreatividade forte e potencialmente destruidora, sejam negativamente selecionadas e morram.

Uma hipótese para explicar as diferenças entre as seleções positiva e negativa resultante da ligação peptídeo:MHC pelos receptores de células T dos timócitos depende da intensidade do sinal emitido pelo receptor e pelo correceptor no momento da ligação, e que isso, por sua vez, dependerá tanto da afinidade do receptor da célula T para o complexo peptídeo:MHC quanto da densidade do complexo nas células epiteliais do córtex tímico. Os timócitos fracamente sinalizados são recuperados da apoptose e, portanto, positivamente selecionados, enquanto os timócitos fortemente sinalizados são levados à apoptose e, portanto, negativamente selecionados. Considerando-se que mais complexos são prováveis de se ligarem fracamente e não com grande intensidade, ocorrerá mais seleção positiva do que negativa em um maior número de células. A segunda hipótese é a de que a qualidade do sinal emitido pelo receptor, e não apenas o número de receptores envolvidos é que distingue a seleção positiva da negativa. Assim, de acordo com a intensidade do sinal, o complexo peptídeo:MHC específico conduziria a uma seleção positiva ou negativa para um determinado receptor de célula T, dependendo de sua densidade na superfície

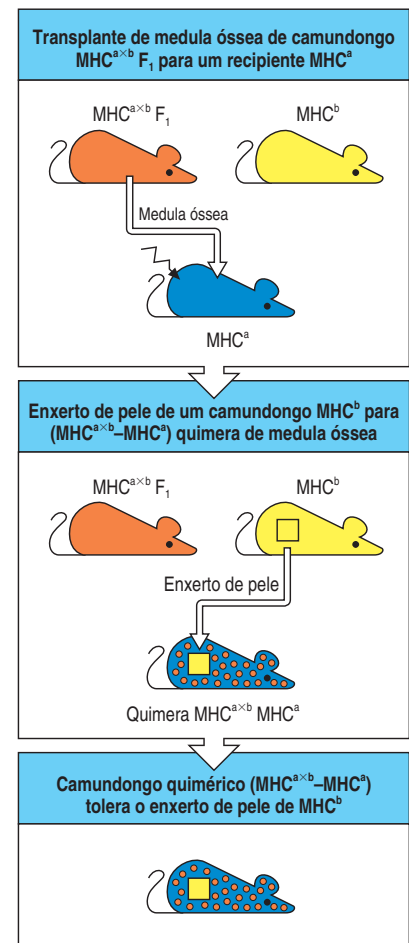
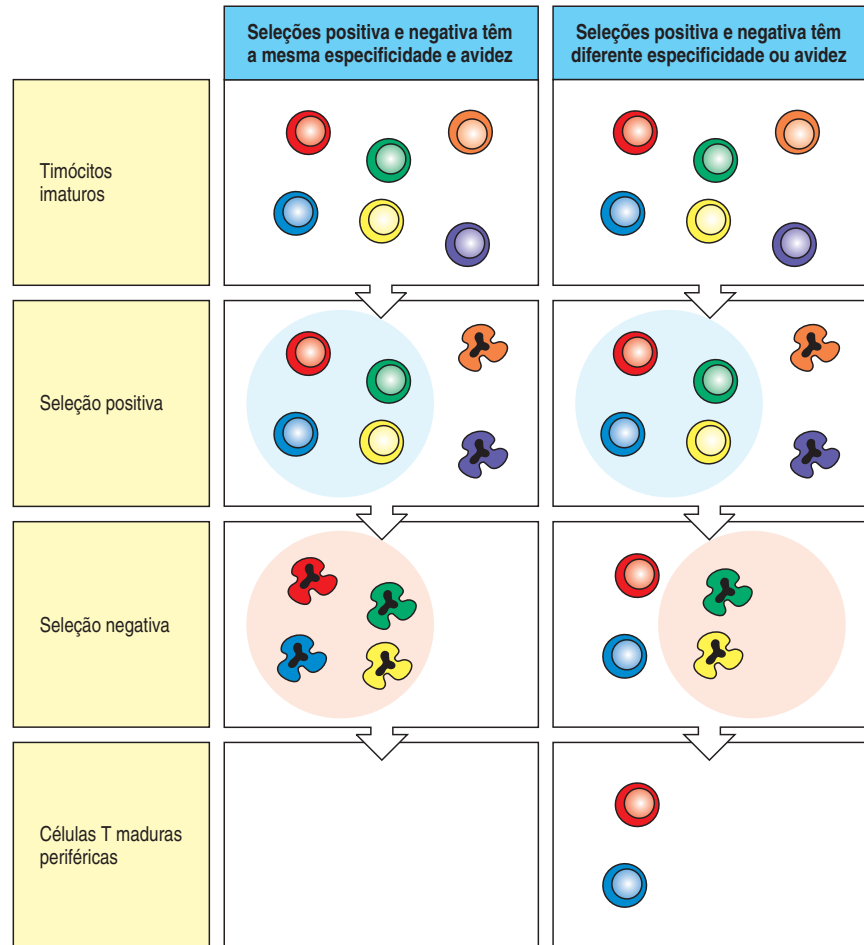


Figura 7.35 As células derivadas da medula óssea fazem a seleção negativa no timo. Quando as células de $MHC^{a \times b} F_1$ da medula óssea são injetadas em um camundongo MHC^a , as células T amadurecem no epitélio tímico expressando somente as moléculas do MHC^a . No entanto, camundongos quiméricos são tolerantes a enxertos de pele expressando moléculas do MHC^b (desde que esses enxertos não apresentem peptídeos específicos da pele que diferem entre as linhagens a e b). Isso implica que os receptores das células T que reconhecem os antígenos próprios apresentados por MHC^b foram eliminados no timo. As células derivadas da medula óssea devem ser aptas a induzir a seleção negativa, porque as células transplantadas $MHC^{a \times b} F_1$ da medula óssea são as únicas fontes de moléculas do MHC^b no timo.

Figura 7.36 A especificidade ou afinidade da seleção positiva deve diferir da seleção negativa. As células T imaturas são selecionadas positivamente de forma que somente amadurecem aqueles timócitos cujos receptores podem ligar os complexos peptídeo:MHC no epitélio tímico, originando uma população de timócitos restritos ao próprio MHC. A seleção negativa remove os timócitos cujos receptores podem ser ativados por peptídeos próprios ligados a moléculas do MHC próprias, originando uma população de timócitos tolerantes ao próprio. Se a especificidade e a avididade da seleção positiva e negativa forem as mesmas (quadro à esquerda), todas as células T que sobrevivem à seleção positiva poderiam ser removidas durante a seleção negativa. Os timócitos maturam em células T somente se a especificidade e a avididade da seleção negativa forem diferentes daquelas da seleção positiva (quadro à direita).



celular. Por outro lado, de acordo com o modelo de qualidade do sinal, alterações na densidade peptídeo:MHC não afetariam a qualidade da hipótese sinalizadora. Os experimentos ainda não distinguiram de maneira definitiva entre duas ideias. Entretanto, diferenças na ativação nas vias de sinalização posteriores distinguem a seleção positiva da seleção negativa e a ativação diferencial da via da quinase MAP pelo receptor de células T (ver Capítulo 6) tem sido proposta para mediar os efeitos opostos da seleção positiva e negativa. Evidências sugerem que a seleção positiva é resultado de níveis baixos e constantes de ativação da proteína quinase ERK e que a seleção negativa ocorre com altos níveis de ativação do ERK, juntamente com a ativação das proteínas quinases associadas JNL e p38 (ver Seção 6-14).

Resumo

Os estágios do desenvolvimento dos timócitos até a expressão do receptor de células pré-T, incluindo a decisão entre o comprometimento com a linhagem $\alpha:\beta$ ou $\gamma:\delta$ são independentes das interações peptídeo:MHC. Com a recombinação dos genes de cadeia α bem sucedida e a expressão do receptor de células T $\alpha:\beta$, os timócitos continuam seu desenvolvimento, determinado pela natureza de seu TCR específico com seu autopeptídeo apresentado pelas moléculas do MHC no estroma tímico. Timócitos duplo-positivos CD4 CD8 cujos receptores interagem com os complexos peptídeo próprio:MHC próprio expressos pelas células epiteliais do córtex tímico são selecionados positivamente e maturam como células de positividade única CD4 ou CD8. As células T que reagem fortemente com autoantígenos são eliminadas no timo, um processo coordenado mais eficientemente pelas células apresentadoras

de antígeno derivadas da medula óssea. O resultado da seleção positiva e negativa é a produção de um repertório de células T maduras restritas ao MHC e autotolerantes. O paradoxo do reconhecimento dos ligantes peptídeos próprios:MHC próprio pelo receptor de células T que pode levar a dois efeitos opostos denominados seleção positiva e seleção negativa ainda não foi resolvido. Sua solução será decorrente da compreensão completa das interações ligante-receptor, dos mecanismos de transdução de sinais e da fisiologia em cada etapa do processo.

Sobrevivência e maturação dos linfócitos nos tecidos linfoides periféricos

Logo que os linfócitos B e T completam seu desenvolvimento nos tecidos linfoides centrais, eles são levados na circulação para os tecidos linfoides periféricos. Esses tecidos possuem uma arquitetura altamente organizada, com áreas distintas de células B e T. Sua organização é determinada pelas interações entre linfócitos e outros tipos celulares presentes nos tecidos linfoides. A sobrevivência e a maturação dos linfócitos T que chegam aos órgãos linfoides periféricos dependem de outras interações com os ligantes próprios, bem como com as células vizinhas. Antes de considerar os fatores que governam a sobrevivência e a maturação de linfócitos recém-formados na periferia, discutiremos brevemente a organização e o desenvolvimento desses tecidos, bem como os sinais que guiam os linfócitos para sua localização precisa dentro desses tecidos. Normalmente, um linfócito deixa o tecido linfóide periférico e recircula via linfa e sangue (ver Seção 1-15), continuamente retornando aos tecidos linfoides até que o antígeno seja encontrado, ou o linfócito morra. No encontro com o antígeno, os linfócitos param de recircular, proliferam e se diferenciam como será descrito nos Capítulos 8-10. Quando um linfócito morre, seu lugar é preenchido por um novo linfócito recém-formado, permitindo uma renovação do repertório de receptores e assegurando que o número de linfócitos permaneça constante.

7-23 Diferentes populações de linfócitos são encontradas em locais específicos nos tecidos linfoides periféricos

Como vimos no Capítulo 1, os vários órgãos linfoides periféricos estão organizados mais ou menos da mesma forma, com áreas distintas de células B e T e também contêm macrófagos, células dendríticas e células estromais não-leucocitárias. O tecido linfóide do baço é a polpa branca, cujo arcabouço é ilustrado na Figura 1.19. Cada área de polpa branca é demarcada por um **seio marginal**, uma rede vascular que se ramifica de uma arteríola central. A **zona marginal** da polpa branca, a borda externa que é a fronteira do seio marginal, é uma região altamente organizada, cuja função ainda é desconhecida. Ela possui poucas células T, mas é rica em macrófagos e contém uma população de células B característica, as **células B da zona marginal**, que não recirculam. Os patógenos que entram pela circulação são eficientemente aprisionados pelos macrófagos na zona marginal. É possível que as células B da zona marginal sejam exclusivamente adaptadas para fornecer as primeiras respostas a tais patógenos.

A polpa branca possui áreas separadas de células T e B. As células T estão agrupadas ao redor da arteríola central, ao passo que as áreas de células B globulares ou folículos estão localizados em regiões mais externas. Alguns folículos contêm os **centros germinativos**, áreas onde as células B que estão envolvidas na resposta imune adaptativa estão proliferando e sofrendo hipermutação somática (ver Seção 4-18). Nos folículos com centros germinativos, as células B em repouso que não fazem parte da resposta imune são expulsas para fora, formando a **zona do manto** ao redor dos linfócitos em proliferação. A produção nos centros germinati-

vos, induzida por antígeno, será discutida em detalhes quando considerarmos as respostas das células B no Capítulo 9.

Outros tipos de células são também encontrados nas áreas de células B e T. A zona de células B contém uma rede de **células dendríticas foliculares (FDCs)**, que estão concentradas principalmente na região folicular mais afastada da arteríola central. As células dendríticas foliculares possuem longas projeções, por isso o nome, e estão em contato com as células B. Contudo, as células dendríticas foliculares diferem das outras células dendríticas que encontramos previamente (ver Seção 1-3), pois não são leucócitos e não são derivadas dos precursores da medula óssea. Além disso, elas não são fagocíticas e não expressam proteínas do MHC de classe II. As células dendríticas foliculares parecem especializadas na captura de antígenos na forma de complexos imunes, que são complexos de antígeno, anticorpo e complemento. Os complexos imunes não são internalizados, mas permanecem intactos na superfície das células dendríticas foliculares, onde o antígeno pode ser reconhecido pelas células B. As células dendríticas foliculares são também importantes no desenvolvimento dos folículos de células B.

As zonas de células T possuem uma rede de células dendríticas derivadas da medula óssea, algumas vezes conhecidas como **células dendríticas interdigitantes**, devido às suas projeções que se entrelaçam com as células T. Existem dois subtipos dessas células dendríticas, caracterizados por proteínas de superfície celular: um tipo expressa a cadeia α do CD8, ao passo que o outro tipo não expressa o CD8, mas expressa CD11b:CD18, uma integrina que é também expressa pelos macrófagos.

Como no baço, as células B e T nos linfonodos estão organizadas em áreas discretas de células B e de células T (ver Figura 1.8). Os folículos de células B possuem estrutura e composição semelhantes àqueles do baço e estão localizados logo abaixo da cápsula dos linfonodos. As zonas de células T circundam os folículos nas áreas paracorticais. Diferentemente do baço, os linfonodos possuem conexões para o sistema sanguíneo e para o sistema linfático. A linfa entra no espaço subcapsular, também conhecida como espaço subcapsular, e traz o antígeno e as células dendríticas portadoras de antígenos dos tecidos.

Os tecidos linfoides associados às mucosas (MALT) estão associados às superfícies epiteliais do organismo que constituem barreiras físicas contra infecções. As placas de Peyer são parte dos MALT e são estruturas semelhantes aos linfonodos que estão dispersas em intervalos regulares logo abaixo do epitélio do intestino. Elas consistem em folículos de células B e zonas de células T localizadas (ver Figura 1.20), e as células epiteliais intestinais que as revestem não possuem a borda típica em escova. Em vez disso, essas chamadas células M (múltiplas dobras) são adaptadas para canalizar antígenos e patógenos do lúmen do intestino para as placas de Peyer (ver Seção 1-15). As placas de Peyer e o tecido similar presente nas tonsilas formam locais especializados, onde as células B podem se comprometer com a síntese de IgA. As células estromais do MALT secretam a citocina TGF- β , a qual induz a secreção de IgA em cultura de células B. Além disso, como discutido na Seção 7-12, durante o desenvolvimento fetal, ondas de células T γ : δ , com rearranjos dos genes γ e δ específicos, deixam o timo e migram para essas barreiras epiteliais. O sistema imune de mucosa será discutido em mais detalhes no Capítulo 11.

7-24 O desenvolvimento e a organização dos tecidos linfoides periféricos são controlados por proteínas da família do fator de necrose tumoral

Como os linfócitos recém-formados entram no baço ou linfonodos e encontram seu caminho para suas respectivas zonas? Como descreveremos na próxima seção, eles são guiados principalmente em respostas às quimiocinas. As células B e T possuem diferentes tipos de receptores que respondem às quimiocinas que são secretadas diferencialmente nas zonas T e B. Essa resposta, então, resulta na questão de como essas zonas se desenvolvem, em primeiro lugar, e como elas secretam quimiocinas específicas. Surpreendentemente, os membros da família do

fator de necrose tumoral (TNF) e a família do receptor de TNF (TNFR), os quais se pensavam estarem envolvidos na inflamação e na morte celular, também são cruciais para o desenvolvimento e a manutenção da arquitetura linfóide normal. Isso foi demonstrado em uma série de animais nocautes, cujos ligantes ou seus receptores foram inativados (ver Figura 7.37). Esses animais nocautes possuem fenótipos complicados, parcialmente devido ao fato de que ligantes da família do TNF podem se ligar a vários receptores e, por outro lado, muitos receptores podem se ligar a mais de um ligante. Além disso, parece existir uma sobreposição na função ou na cooperação entre as proteínas da família do TNF. Entretanto, algumas conclusões gerais podem ser inferidas.

O desenvolvimento do linfonodo é dependente da expressão de um subtipo de proteína da família do TNF, conhecida como linfotoxina (LT). Curiosamente, nem todos os linfonodos são dependentes dos mesmos sinais dessa família de citocinas. A LT- α_3 , um homotrímero solúvel da cadeia α da LT, auxilia no desenvolvimento de linfonodos mesentéricos, cervicais e, possivelmente, lombares e sacrais. Todos esses linfonodos drenam sítios da mucosa. A LT- α_3 , provavelmente, exerce esses efeitos pela ligação ao receptor TNFR-I e, possivelmente, também a um outro membro da família do receptor TNFR, denominado de HVEM. O heterotrímero ligado à membrana consiste em uma LT- α e uma cadeia proteica distinta da LT- β (LT- $\alpha_2\beta_1$) e somente se liga ao receptor LT- β e auxilia no desenvolvimento de todos os outros linfonodos. Além disso, as placas de Peyer não se formam na ausência do heterotrímero LT- $\alpha_2\beta_1$ ligado à membrana. Esses efeitos não são reversíveis nos animais adultos, e, de fato, pode ser demonstrado que há certos períodos críticos no desenvolvimento, durante os quais a ausência ou a inibição dessas proteínas da família LT irão irrevogavelmente evitar o desenvolvimento dos linfonodos e das placas de Peyer.

O baço se desenvolve em todos os camundongos deficientes de membros da família do TNF ou TNFR até agora estudados. Contudo, sua arquitetura é muito anormal na maioria desses animais mutantes (ver Figura 7.38). A LT (provavelmente o heterotrímero ligado à membrana) é necessária à segregação normal das zonas de células T e B. O TNF- α , que se liga ao TNFR-I, também contribui para a organização da polpa branca. Quando os sinais do TNF- α são removidos, as células B formam um anel ao redor das zonas de células T, em vez de formar folículos discretos. Além disso, as zonas marginais não estão bem definidas quando o TNF- α ou o seu receptor estão ausentes. Talvez de maior importância, as células dendríticas foliculares não são encontradas nos camundongos que não possuem TNF- α ou TNFR-I. Esses camundongos possuem linfonodos e placas de Peyer, pois expressam membros da família da LT; entretanto, não possuem células dendríticas foliculares em seus linfonodos e placas de Peyer. Igualmente, camundongos que não formam ou não conseguem sinalizar via heterotrímero LT- $\alpha_2\beta_1$ ligado à membrana não possuem células dendríticas foliculares normais no baço ou em qualquer linfonodo residual. Diferentemente do desenvolvimento do linfonodo, que

Figura 7.37 Os membros da família do TNF e seus receptores possuem funções importantes no desenvolvimento linfóide e na arquitetura dos órgãos linfóides secundários. Essas funções têm sido principalmente deduzidas a partir de estudos de animais geneticamente deficientes (*nocautes*) em um ou mais membros da família do TNF (ligante) e/ou receptor. Alguns receptores ligam mais de um ligante, e alguns ligantes podem se ligar a mais de um receptor, complicando os efeitos da sua remoção. Os defeitos são aqui organizados com respeito a dois receptores principais, TNFR-I e o receptor LT- β , juntamente com um receptor relativamente novo – o mediador de entrada do vírus herpes (HVEM), que talvez possua uma função na organização linfóide. (Observe que os receptores foram identificados pelo primeiro ligante que se liga a eles.) Em alguns casos, a perda de um ligante leva a um fenótipo diferente da perda de outro ligante; isso se deve à habilidade do ligante em se ligar a outro receptor e está indicado nessa figura. Além disso, a cadeia proteica LT- α contribui para dois ligantes distintos, LT- α_3 e LT- $\alpha_2\beta_1$, cada um dos quais possui um receptor distinto. Em geral, a sinalização por meio do receptor LT- β é necessária ao desenvolvimento do linfonodo e da célula folicular dendrítica e à arquitetura normal esplênica, ao passo que a sinalização por meio do receptor TNFR-I é também necessária às células foliculares dendríticas e à arquitetura normal esplênica, mas não ao desenvolvimento do linfonodo.

Efeitos vistos nos camundongos nocautes (KO)						
Receptor	Ligantes	Baço	Linfonodo periférico	Linfonodo mesentérico	Placas de Peyer	Células foliculares dendríticas
TNFR-I	TNF- α LT- α_3	Arquitetura contorcida	Presente no KO para TNF- α Ausente no KO para LT- α que perde sinais de LT- β	Presente	Reduzido	Ausente
LT- β receptor	TNF- α LT- $\alpha_2\beta_1$ LIGHT	Contorcido Sem zonas marginais	Ausente	Presente no KO para LT- β Ausente no KO para receptor de LT- β	Ausente	Ausente
HVEM	LT- α_3 LIGHT	Embora ambos LT- α e LIGHT possam ligar HVEM, não existe nenhuma função para sinalização de HVEM na organogênese				

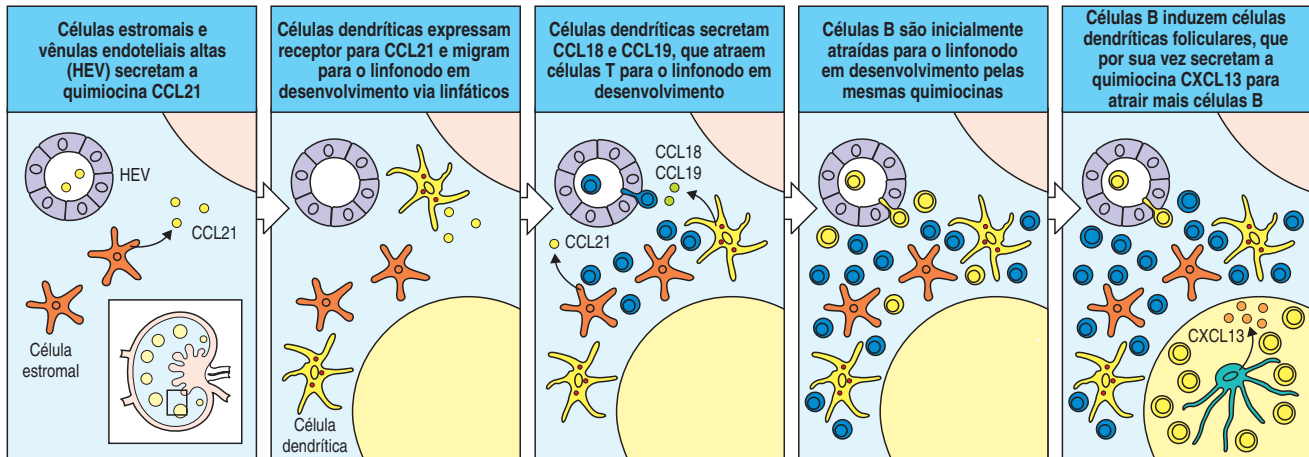


Figura 7.38 A organização do órgão linfóide é orquestrada por quimiocinas.

A organização celular de um órgão linfóide é iniciada pelas células estromais e por células do endotélio vascular, que secretam a quimiocina CCL21 (primeiro quadro). As células dendríticas expressam um receptor para CCL21, CCR7 e são atraídas para o local de desenvolvimento do linfonodo pela CCL21 (segundo quadro). Não se sabe se, nos estágios iniciais do desenvolvimento, dos linfonodos as células dendríticas imaturas entram da circulação ou dos linfáticos como elas fazem mais tarde durante a vida. Uma vez nos linfonodos, as células dendríticas expressam as quimiocinas CCL18 (também denominada DC-CK1) e CCL19, para as quais as células T possuem receptores. Juntas, as quimiocinas secretadas pelas células estromais e células dendríticas atraem as células T para o linfonodo em desenvolvimento (terceiro quadro). A mesma combinação de quimiocinas também atrai as células B para dentro do linfonodo em desenvolvimento (quarto quadro). As células B são capazes de induzir uma diferenciação das células dendríticas foliculares (uma linhagem distinta das células dendríticas derivadas da medula óssea) ou direcionam seu recrutamento para o linfonodo. Uma vez presentes, as células foliculares dendríticas secretam uma quimiocina, CXCL13, que é quimioatrativa para as células B. A produção de CXCL13 direciona a organização das células B para discretas áreas de células B (foliculos) ao redor das células dendríticas foliculares e contribui para o posterior recrutamento das células B da circulação para dentro do linfonodo (quinto quadro).

é irreversível, a arquitetura linfóide desorganizada é reversível quando o membro ausente da família do TNF é restaurado. As células B são provavelmente uma fonte para a LT ligada à membrana, pois as células B normais podem restaurar as células dendríticas e os foliculos quando transferidas para receptores deficientes de RAG (os quais não possuem linfócitos). Recentemente, foi descoberta uma função semelhante para as células B no desenvolvimento das células M localizadas sobre as placas de Peyer. Nesse caso, parece que os sinais independentes da LT- α são necessários porque as células B deficientes em LT- α ainda irão restaurar o desenvolvimento das células M das placas de Peyer.

7-25 O alojamento dos linfócitos para as regiões específicas dos tecidos linfóides periféricos é mediada por quimiocinas

Os linfócitos recém-formados entram no baço via circulação, entrando primeiro no seio marginal, do qual eles migram para áreas apropriadas da polpa branca. Os linfócitos que sobrevivem a sua passagem pelo baço, deixam este órgão provavelmente pelos seios venosos da polpa vermelha. Os linfócitos deixam a circulação e entram nos linfonodos através de vasos com paredes especializadas, as vênulas endoteliais altas (HEVs), que estão localizadas dentro das zonas de células T. As células B virgens migram através das HEVs na área de células T e permanecem em repouso no folículo por um dia, a não ser que encontrem seu antígeno específico e se tornem ativadas. As células B e T entram na linfa via linfático eferente, eventualmente retornando para a circulação. A localização precisa das células B, células T, dos macrófagos e das células dendríticas nos tecidos linfóides periféricos é controlada por quimiocinas, as quais são produzidas pelas células estromais e pelas células derivadas da medula óssea (Figura 7.38).

As células B são atraídas para os foliculos pelo CXCL13 (quimiocina do linfócito B, BLC), ao qual as células B expressam constitutivamente o receptor CXCR5. A fonte mais provável de CXCL13 é a célula folicular dendrítica, juntamente com outras células estromais foliculares. As células B são, por sua vez, uma fonte de LT necessária ao desenvolvimento das células dendríticas foliculares. Essa dependência recíproca de células B e células dendríticas foliculares ilustra a complexa rede de interações que organiza os tecidos linfóides secundários. As células T também podem expressar CXCR5, embora em nível reduzido, e isso pode explicar como as células T ativadas são capazes de entrar nos foliculos de células B, o que fazem quando ativadas, participando na formação do centro germinativo.

Duas quimiocinas, CCL19 (MIP-3 β) e CCL21 (quimiocina linfóide secundária, SLC), respondem pela localização das células T nas zonas de células T. Ambas se ligam ao receptor CCR7, presente nas células T. Camundongos deficientes em CCR7 não formam zonas de células T normais e possuem uma importante redução

nas respostas imunes primárias. O CCL21 é produzido pelas células estromais da zona T do baço e pelas células endoteliais das HEVs nos linfonodos e nas placas de Peyer. Uma outra fonte de CCL19 e CCL21 são as células dendríticas interdigitantes, também presentes nas zonas de células T. De fato, as próprias células dendríticas expressam CCR7 e irão localizar para as zonas de células T, mesmo nos animais deficientes de RAG que não possuem linfócitos. Assim, a zona de células T pode ser organizada, primeiramente, por meio da atração de células dendríticas e células T pela produção de CCL21 por células estromais. Essa organização poderia ser reforçada, então, por CCL21 e CCL19 secretados pelas células dendríticas maduras residentes, as quais, por sua vez, atraem mais células T e células dendríticas.

As células B, principalmente aquelas ativadas, também expressam CCR7, mas em níveis mais baixos do que as células T ou as células dendríticas. Isso pode ser responsável pelo padrão de migração característico: primeiro através da zona T (prolongando-se, se ativado) e depois para o folículo. Embora a organização celular das áreas de células T e B nos linfonodos e nas placas de Peyer tenha sido menos estudada, ela parece ser controlada por quimiocinas e receptores semelhantes, senão idênticos.

7-26 Os linfócitos que encontram quantidades suficientes de autoantígenos pela primeira vez na periferia são eliminados ou inativados

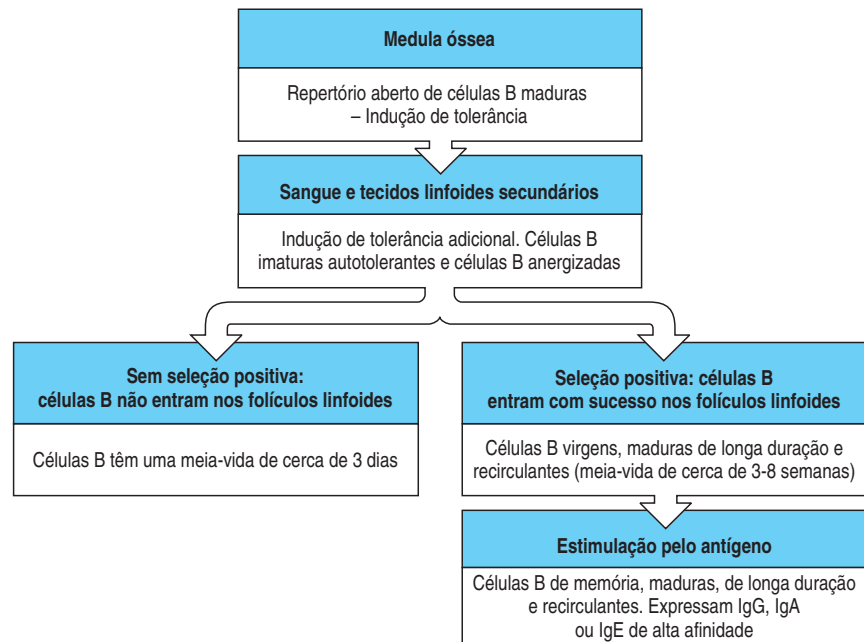
Os linfócitos autorreativos são eliminados da nova população de linfócitos nos órgãos linfoides centrais. Entretanto, isso é eficaz somente para autoantígenos que são expressos ali, ou que podem alcançar esses órgãos. Nem todos os autoantígenos em potencial são expressos nos órgãos linfoides centrais. Alguns, como o produto da tireoide tiroglobulina, são tecido-específicos e/ou são compartimentalizados de tal forma que não existe quase nada na circulação. Portanto, os linfócitos autorreativos que recém migraram e encontram os autoantígenos pela primeira vez na periferia devem ser eliminados ou inativados. Este é o mecanismo de tolerância conhecido como tolerância periférica. Os linfócitos que encontram autoantígenos *de novo* na periferia podem ter três destinos, semelhantes àqueles que reconhecem tais antígenos nos órgãos linfoides centrais: deleção, anergia ou sobrevivência (também conhecida como ignorância).

As células B maduras que encontram um antígeno de forte reação cruzada na periferia sofrerão deleção clonal. Isso foi elegantemente demonstrado em estudos de células B expressando imunoglobulina específica para as moléculas do MHC de classe I H-2K^b. Essas células são deletadas mesmo quando, nos animais transgênicos, a expressão da molécula H-2K^b é restrita ao fígado, pelo uso de um promotor de um gene específico do fígado. As células B que encontram antígenos de forte reação cruzada na periferia sofrem apoptose diretamente, diferentemente dos seus semelhantes na medula óssea, que tentam novos rearranjos de receptores. Os diferentes resultados podem ser devidos ao fato de que as células B, na periferia, são mais maduras e não conseguem mais rearranjar seus loci de cadeia leve.

As células B maduras, bem como as imaturas, que encontram e ligam um antígeno solúvel abundante, tornam-se anergizadas. Isso foi demonstrado em camundongos introduzindo-se o transgene *HEL* sob o controle de um promotor induzível que pode ser regulado por mudanças na dieta. Dessa forma, é possível induzir a produção de lisozima em qualquer momento e estudar os efeitos e células B específicas para o HEL em diferentes estágios de maturação. Esses experimentos demonstraram que as células B imaturas e maduras são inativadas quando expostas cronicamente a antígenos solúveis.

A situação é semelhante para as células T. Novamente, o conhecimento dos destinos das células T autorreativas na periferia é proveniente de estudos com camundongos transgênicos para o receptor da célula T. Em alguns casos, as células T que reagem aos autoantígenos na periferia são eliminadas, embora isso possa ocorrer após um breve período de ativação e divisão celular conhecido como **morte celular induzida pela ativação**. Em outros casos, essas células podem se tornar

Figura 7.39 Dinâmica populacional proposta das células B convencionais. As células B são produzidas na medula óssea como células B imaturas positivas para receptor. As células B mais avidamente autorreativas são removidas neste estágio. As células B, então, migram para a periferia e entram nos tecidos linfoides secundários. Estima-se que a medula óssea do camundongo produza de $10\text{-}20 \times 10^6$ células B por dia e que um número igual seja perdido na periferia. Parece haver duas classes de células B periféricas: células B de longa e de curta duração. Por definição, as células B de curta duração são as células B recém-formadas. A renovação das células B de curta duração parece resultar das células B que falham para entrar nos folículos linfoides. Em alguns casos, isso é uma decorrência da condição anérgica pela ligação de autoantígeno solúvel; para as demais células B imaturas, acredita-se que a entrada nos folículos linfoides envolva alguma forma de seleção positiva. Dessa maneira, as demais células B de curta duração não participam do conjunto de longa duração porque não são positivamente selecionadas. Cerca de 90% de todas as células B periféricas são células B maduras relativamente de longa duração que parecem ter sofrido seleção positiva na periferia. Essas células B virgens maduras recirculam através dos tecidos linfoides periféricos e possuem uma meia-vida de 6-8 semanas no camundongo. Acredita-se que as células B de memória, que foram previamente ativadas pelo antígeno e pelas células T, possuem uma vida mais longa.



anérgicas. Quando estudadas *in vitro*, essas células T anérgicas provaram ser refratárias aos sinais enviados pelo receptor da célula T.

Se o encontro de um linfócito maduro com um autoantígeno leva à morte celular ou anergia, por que isso não acontece com os linfócitos maduros que reconhecem um antígeno derivado de um patógeno? A resposta é que a infecção ativa a inflamação que induz citocinas inflamatórias e a expressão de moléculas coestimuladoras nas células apresentadoras de antígenos. Na ausência desses sinais, entretanto, a interação de um linfócito maduro com um antígeno parece resultar em uma tolerância induzida ou um sinal **tolerogênico** do receptor de antígeno. Isso foi recentemente demonstrado *in vivo* para as células T. Na ausência de infecção e inflamação, as células dendríticas quiescentes ainda podem apresentar os autoantígenos para as células T, mas as consequências do reconhecimento do autoantígeno pela célula T virgem, nessas circunstâncias, são morte celular induzida pela ativação ou anergia. Assim, quando o sistema imune inato não é ativado, os antígenos apresentados pelas células dendríticas podem levar à tolerância de células T, em vez da ativação.

7-27 A maioria das células B imaturas que chega ao baço é de vida curta e requer citocinas e sinais positivos por meio do receptor da célula B para maturação e sobrevivência

Quando as células B saem da medula óssea para a periferia, elas são ainda funcionalmente imaturas, expressando níveis elevados de sIgM, mas pouca sIgD. A maioria dessas células imaturas não sobreviverá para se tornar células B completamente maduras, expressando baixos níveis de sIgM e altos níveis de sIgD. A Figura 7.39 mostra os possíveis destinos das células B recém-produzidas que entram na periferia. A produção diária de novas células B é de aproximadamente 5-10% do total da população de linfócitos B periféricos em equilíbrio. Embora o tamanho dessa população não seja fácil de mensurar, ele parece permanecer constante em animais não-imunizados, e o fluxo de novas células B deve ser equilibrado pela remoção de um número igual de células B periféricas. A grande maioria das células B periféricas (cerca de 90%) é formada por células de vida longa; contudo, somente 1-2% morrem diariamente. A maioria das células B que morre pertence à população de células B periféricas imaturas de vida curta, das quais mais de 50% morrem a cada três dias.

Propriedade	Células B-1	Células B-2 convencionais	Células B da zona marginal
Quando produzida pela primeira vez	Feto	Após o nascimento	Após o nascimento
Regiões N nas junções VDJ	Poucas	Extensiva	Sim
Repertório da região V	Restrita	Diversa	Parcialmente restrito
Localização principal	Cavidades corporais (peritônio, pleura)	Órgãos linfoides secundários	Baço
Modo de renovação	Autorrenovação	Repostas pela medula óssea	Longa duração
Produção espontânea de imunoglobulina	Elevada	Baixa	Baixa
Isotipos secretados	IgM >> IgG	IgG > IgM	IgM > IgG
Resposta a antígeno carboidrato	Sim	Talvez	Sim
Resposta a antígeno proteico	Talvez	Sim	Sim
Necessidade de auxílio da célula T	Não	Sim	Algumas vezes
Hipermutação somática	Nenhuma ou baixa	Elevada	?
Desenvolvimento de memória	Nenhuma ou pouca	Sim	?

A falha da maioria das células B em sobreviver por mais que alguns dias na periferia pode dever-se à competição contínua entre células B periféricas para se acomodar em um número limitado de folículos linfoides periféricos. Se as células B imaturas recém-produzidas não entrarem em um folículo, sua passagem para a periferia será interrompida e elas morrerão. O número limitado de folículos linfoides não pode acomodar o grande número de células B virgens que são direcionadas diariamente à periferia, e, assim, existe uma competição permanente para entrada.

O folículo parece produzir os sinais necessários para a sobrevivência das células B, principalmente o de um membro da família do TBF, chamado BAFF (*B-cell activating factor belonging to the TNF family*, fator ativador de célula B pertencente à família do TNF) o qual é secretado por vários tipos celulares, e seu receptor é expresso pelas células B. O par BAFF/BAFF-R tem uma função importante na sobrevivência das células B foliculares, pois os mutantes que não possuem o BAFF-R apresentam principalmente células B imaturas e poucas células B periféricas de vida longa.

As células B periféricas também incluem as células B de memória que se diferenciam das células B maduras após o primeiro contato com o antígeno. Voltaremos às células B de memória no Capítulo 10. A competição para a entrada folicular favorece as células B maduras que já estão estabelecidas no conjunto de células B periféricas estáveis e de vida longa. As células B maduras sofrem mudanças fenotípicas que facilitam seu acesso aos folículos. Por exemplo, elas expressam o receptor CXCR5, que liga a quimiocina CXCL13, expressa pelas células dendríticas foliculares (ver Figura 7.37). Elas também expressam grande quantidade do componente do correceptor da célula B CR2 (CD21), que afeta a capacidade de sinalização da célula B.

A sinalização contínua por meio do receptor de células B também tem uma função positiva na maturação e recirculação contínua das células B periféricas. Um mé-

Figura 7.40 Uma comparação das propriedades das células B-1, células B convencionais (B-2) e células B da zona marginal. As células B-1 podem se desenvolver em um local pouco comum no feto, tal como o omento, além do fígado. As células B-1 predominam no animal jovem, embora possam ser provavelmente produzidas por toda a vida. Por serem principalmente produzidas durante os períodos fetal e neonatal, suas sequências V rearranjadas contêm poucos nucleotídeos N. Em contraste, as células B da zona marginal se acumulam após o nascimento e nunca atingem seu nível máximo antes das primeiras 8 semanas de idade. As células B-1 são mais bem caracterizadas como um reservatório autorrenovável parcialmente ativado de linfócitos que são rejeitados por antígenos constantes e estranhos. Devido a essa seleção, e possivelmente porque as células são produzidas precocemente na vida, as células B-1 possuem um repertório restrito de regiões variáveis e especificidades de ligação antigênica. As células B da zona marginal também possuem um repertório restrito que pode ser selecionado por um grupo de antígenos similares àqueles selecionados pelas células B-1. As células B-1 parecem ser uma população principal de células B em certas cavidades corporais, muito provavelmente porque os antígenos nesses locais ativam a proliferação das células B-1. As células B da zona marginal permanecem na zona marginal do baço e não recirculam. A ativação parcial também leva à secreção de anticorpo IgM, principalmente; as células B-1 contribuem muito para a IgM que circula no sangue. A limitada diversidade do repertório de ambas as células B-1 e B da zona marginal e a inclinação dessas células para reagir a antígenos carboidratos bacterianos sugerem que elas façam uma resposta imune mais primitiva, menos adaptativa, do que a resposta das células B convencionais (B-2). Nesse sentido, elas são comparáveis às células T $\gamma\delta$.

todo eficiente para inativação do receptor da célula B nas células B maduras, por deleção gênica condicionada, demonstrou que a expressão contínua do receptor de célula B é necessária à sobrevivência da célula. Camundongos deficientes na tirosina quinase Syk, que está envolvida na sinalização do receptor da célula B (ver Seção 6-12), não desenvolvem em células B maduras, embora possuam células B imaturas. Assim, o sinal transduzido pela Syk parece ser necessário à maturação final da célula B ou à sobrevivência das células B maduras. Embora cada receptor de célula B tenha uma especificidade única, tal sinalização não depende de interações antígeno-específicas. O receptor pode, por exemplo, ser responsável pela sinalização “tônica”, na qual um sinal fraco, porém significativo, é gerado pela reunião do complexo receptor e, às vezes, desencadeia alguns eventos de sinalização.

7-28 As células B1 e as células da zona marginal são distintos subtipos de células B com receptor de antígeno de especificidade única

A especificidade do receptor é importante na elaboração dos conjuntos de células B periféricas que derivam das células B imaturas que chegam ao baço. Isso foi claramente mostrado pelo papel do receptor da célula B e antígeno na seleção de dois subtipos de células B que não residem nos folículos de células B: as células **B-1**, ou **células B CD5⁺**, e as células B da zona marginal.

As células B-1 compreendem uma pequena subpopulação de células B, correspondendo a cerca de 5% de todas as células B murinas ou humanas, e é a principal população em coelhos. Essas células B1 expressam a proteína de superfície celular CD5, altos níveis de sIgM, pouca sIgD e são encontradas principalmente nos fluidos da cavidade pleural e peritoneal. Essas células aparecem inicialmente durante o desenvolvimento fetal (Figura 7.40) e são denominadas células B-1, porque o seu desenvolvimento precede o das células B convencionais, as quais são chamadas de **células B-2**, cujo desenvolvimento foi discutido até agora. Está claro que a especificidade ao antígeno afeta o destino das células B-1 e/ou suas precursoras, pois determinados autoantígenos e antígeno ambientais encontrados na periferia direcionam a expansão e manutenção das células B1. Alguns desses antígenos como a fosfatidilcolina são encontrados na superfície de bactérias que colonizam o intestino.

Existe um debate sobre a origem das células B-1. Ainda não está claro se elas surgem como uma linhagem distinta a partir de uma célula precursora específica ou se diferencia para o fenótipo B-1 a partir de uma célula precursora que pode dar origem a células B-2. No camundongo, o fígado fetal produz principalmente células B-1; já o adulto gera predominantemente, na medula óssea, células B-2. Isso tem sido interpretado como um apoio à hipótese de um precursor único. Contudo, existem fortes evidências que favorecem a ideia de que o comprometimento para o subtipo B-1 ou B-2 deve-se a um passo na seleção e não a uma diferença de linhagem, como ocorre entre as células T $\gamma\delta$ e $\alpha\beta$.

As células B da zona marginal são assim chamadas porque residem no seio marginal da polpa branca e constituem outro subtipo único de células B. Elas parecem ser células B maduras em repouso, embora tenham um grupo de proteínas de superfície diferente da principal população de células B foliculares. Por exemplo, elas expressam níveis mais baixos de CD23 (uma lectina do tipo C), e níveis elevados da molécula CD1 semelhante ao MHC de classe I (ver Seção 5-19) e dois receptores para o fragmento C3 do complemento, o CR1 (CD35) e o CR2 (CD21). As células B da zona marginal têm especificidades antigênicas restritas, influenciadas por antígenos ambientais comuns ou mesmo autoantígenos. Elas podem ser adaptadas para realizar uma resposta rápida se tais antígenos entrarem na circulação. Elas não precisam do auxílio das células T para serem ativadas. As células B da zona marginal assemelham-se, funcional e fenotipicamente, às células B-1. Experimentos recentes sugerem que elas são positivamente selecionadas por certos autoantígenos, como ocorre com as células B-1. Contudo, diferem na localiza-

ção e na expressão de proteínas de superfície; por exemplo, as células B da zona marginal não possuem níveis elevados de CD5.

As funções das células B-1 e das células B da zona marginal estão sendo esclarecidas. Sua localização sugere uma função para as células B-1 na defesa das cavidades corporais e para as células B da zona marginal na defesa contra patógenos que entram na corrente sanguínea. O repertório restrito de receptores dos dois tipos celulares parece equipá-las para uma função na resposta imune inicial, não-adaptativa (ver Seção 2-34). De fato, os segmentos gênicos V, que são usados para codificar os receptores das células B-1 e das células B da zona marginal, podem ter evoluído por seleção natural para reconhecer antígenos bacterianos comuns, contribuindo nas fases iniciais da resposta imune adaptativa. Na prática, foi encontrado que as células B-1 pouco contribuem para as respostas imunes adaptativas contra a maioria dos antígenos proteicos, mas contribuem fortemente na resposta humoral contra antígenos carboidratos. Além disso, uma grande proporção da IgM que normalmente circula no sangue de camundongos não-imunizados é oriunda das células B1. A existência desses chamados **anticorpos naturais**, que são altamente polirreativos e que se ligam com baixa afinidade a antígenos próprios e microbianos, está de acordo com o fato de que as células B-1 são parcialmente ativadas à medida que elas são selecionadas para autorrenovação por antígenos próprios e ambientais.

7-29 A homeostasia das células T na periferia é regulada por citocinas e por interações peptídeo próprio:MHC próprio

Quando as células T já expressaram seus receptores e correceptores e amadureceram dentro do timo por aproximadamente uma semana, elas emigram para a periferia. Diferentemente das células B, quando saem da medula óssea, somente um pequeno número de células T são exportadas do timo, aproximadamente $1-2 \times 10^6$ células por dia no camundongo. Na ausência de infecção, o tamanho e a composição das células T virgens periféricas é regulado por um mecanismo que mantém o tamanho dessa população relativamente constante composta por receptores de células T potencialmente funcionais e diversos. Esse processo regulador é conhecido como **homeostasia**. Esses mecanismos homeostáticos envolvem as citocinas e os sinais recebidos pelo receptor de célula T em resposta a sua interação com as moléculas do MHC próprio.

O requerimento da citocina IL-7 e as interações com complexos peptídeo próprio:MHC próprio para a sobrevivência das células T na periferia tem sido demonstradas experimentalmente. Se as células T são transferidas de seu ambiente normal para camundongos receptores que não possuem as moléculas do MHC ou não possuem as moléculas do MHC “corretas” que originalmente selecionaram as células T, elas não sobrevivem por muito tempo. Por outro lado, se as células T são transferidas para receptores que possuem as moléculas do MHC corretas, elas sobrevivem. O contato com o complexo peptídeo próprio:MHC próprio durante a circulação nos órgãos linfoides periféricos faz com que as células T virgens maduras sofram divisões celulares não comuns. Este leve aumento no número de células T deve ser balanceado por uma leve perda de células T, de modo que o número de células T permaneça constante. Provavelmente, essa perda ocorre entre as células filhas das células virgens que dividiram.

Onde as células T CD4 e CD8 encontram seus ligantes para seleção positiva na periferia? Uma evidência recente sustenta a ideia de que moléculas do MHC próprio são encontradas nas células dendríticas residentes nas zonas de células T dos tecidos linfoides periféricos. Essas células são semelhantes às células dendríticas que migraram dos tecidos para os linfonodos, mas não possuem um potencial co-estimulador suficiente para ativar completamente a célula T. Contudo, o estudo da seleção positiva na periferia está ainda na sua infância, e uma visão completa deve ainda aparecer. As células T de memória também fazem parte do conjunto de células T periféricas, e retornaremos a sua regulação no Capítulo 10.

Resumo

A organização dos tecidos linfoides periféricos é controlada por proteínas da família TNF e seus receptores (TNFR). A interação entre as células B e as células dendríticas foliculares que expressam o receptor TNFR-I produz os sinais necessários ao estabelecimento da arquitetura normal do baço e dos linfonodos. O alojamento das células B e T nas distintas áreas do tecido linfóide envolvem a atração por quimiocinas específicas. Os linfócitos B e T que sobrevivem à seleção na medula óssea e no timo são exportados para os órgãos linfoides periféricos. A maioria das células B recém-formadas que emigram da medula óssea morre logo após sua chegada na periferia, mantendo o número de células B circulantes relativamente constantes. Um pequeno número de células maturam e tornam-se células B virgens de vida longa. As células T deixam o timo como células completamente maduras, em menor número do que as células B. O destino dos linfócitos maduros na periferia ainda é controlado pelo seu receptor de antígeno. Na ausência de um encontro com seu antígeno estranho específico, os linfócitos virgens necessitam de um sinal tônico de seu receptor de antígeno para sobreviver por longo tempo.

As células T são, geralmente, de vida longa, e acredita-se que se autorrenovem nos tecidos linfoides periféricos por contatos repetidos com complexos de peptídeo próprio:MHC próprio que podem ser reconhecidos pelo receptor de célula T, juntamente com os sinais derivados da IL-7, mas não causam ativação da célula T. A evidência para os sinais de sobrevivência mediado pelo receptor é mais evidente nas células T. No entanto, parece que também são necessários às células B-1 e às células B das zonas marginais. Nesse caso, estes sinais podem promover a diferenciação, expansão e sobrevivência. Para as células B-2, provavelmente, eles promovem a sobrevivência sem expansão. O folículo linfóide, por onde as células B devem circular para sobreviver, parece fornecer os sinais para sua maturação e sobrevivência. Poucos ligantes são conhecidos que selecionam as células B da zona marginal e as células B-1, mas, em geral, os ligantes envolvidos na seleção das células B são desconhecidos. A distinta minoria das subpopulações dos linfócitos, tais como as células B-1, células B da zona marginal, células T $\gamma:\delta$ e células T duplo-positivas com receptores $\alpha:\beta$ de diversidade muito limitada, possui histórias de desenvolvimento e propriedades funcionais diferentes das células B-2 convencionais e das células T $\alpha:\beta$ e, provavelmente, são reguladas independentemente dessas populações majoritárias de células B e T.

Tumores linfoides

As células B ou células T individuais podem sofrer transformação neoplásica e podem dar origem a leucemias sanguíneas ou a linfomas residentes nos tecidos. As características dos diferentes tumores linfoides refletem os estágios do desenvolvimento da célula da qual o tumor teve origem. Todos os tumores linfoides, exceto aqueles derivados das células não comprometidas muito precoces, possuem rearranjos gênicos característicos que permitem sua classificação na linhagem B ou T. Esses rearranjos são frequentemente acompanhados por translocações cromossômicas, muitas vezes entre um locus envolvido na produção do receptor de antígeno e um proto-oncogene celular. Nas próximas três seções apresentaremos rapidamente esses tumores e descreveremos algumas de suas propriedades básicas.

7-30 Tumores de células B frequentemente ocupam o mesmo local das células B normais

Os tumores mantêm muitas características do tipo celular do qual se originam. Isso é claramente ilustrado no caso dos tumores de células B. Tumores correspondendo essencialmente aos estágios mais precoces até os mielomas, que representam o cres-

Nome do tumor	Célula normal ou equivalente	Local	Status dos genes V de Ig
Leucemia linfoblástica aguda	Progenitor linfoide	Medula óssea e sangue	Sem mutação
Leucemia da célula pré-B	Célula pré-B		Sem mutação
Linfoma da célula manto	Célula B virgem em repouso	Periféria	Sem mutação
Leucemia crônica linfocítica (CLL)	Célula B ativada ou de memória		Frequentemente sem mutação
Linfoma da célula do folículo central Linfoma de Burkitt	Célula B madura de memória Assemelha-se à célula B do centro germinativo		Mutado, variabilidade intraclonal
Linfoma de Hodgkin	Célula B do centro germinativo		Mutado, +/- variabilidade intraclonal
Macroglobulinemia de Waldenström	Célula B secretora de IgM		Mutado, sem variabilidade dentro do clone
Mieloma múltiplo	Plasmócito Vários isotipos	Medula óssea	Mutado, sem variabilidade dentro do clone

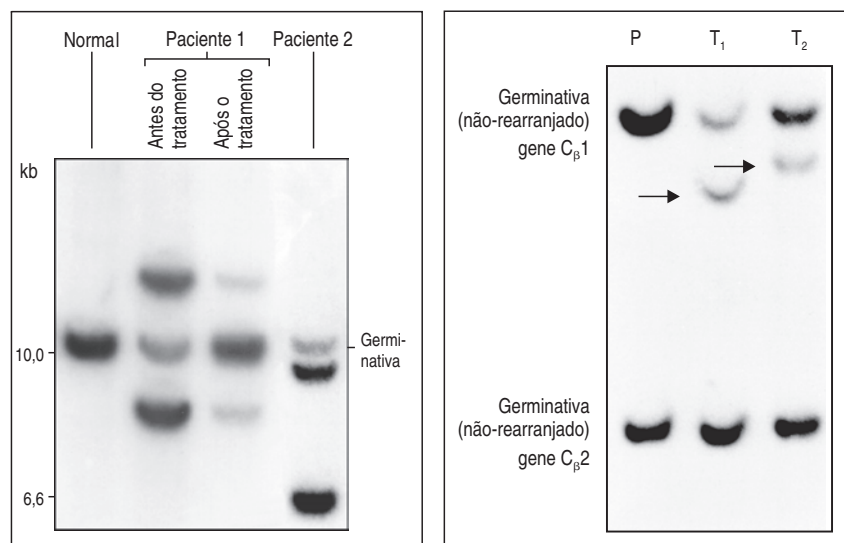
Figura 7.41 Os tumores de células B representam um crescimento acentuado de células B em vários estágios de desenvolvimento. Cada tipo de célula tumoral tem uma célula B normal equivalente, que migra para locais similares e comporta-se de forma semelhante. Assim, as células de mieloma assemelham-se muito às células plasmáticas, das quais são derivadas, secretam imunoglobulina e são encontradas principalmente na medula óssea. A doença de Hodgkin é o tumor de células B mais enigmático, consistindo em dois fenótipos celulares: uma célula linfoide e uma célula grande, de aparência estranha, conhecida como célula Reed-Sternberg (RS). A célula RS parece originar-se de uma célula B do centro germinativo que possui uma expressão diminuída de imunoglobulina de superfície, possivelmente devido à mutação somática. Pensava-se anteriormente que a leucemia linfocítica crônica (CLL) era derivada da linhagem B-1 porque ela expressava CD5. No entanto, recentes estudos do perfil de expressão gênica da CLL sugerem que ela se assemelha a uma célula B ativada ou de memória. Muitos linfomas e mielomas podem passar por uma fase linfoproliferativa preliminar, menos agressiva, e algumas linfoproliferações parecem ser benignas.

cimento maligno das células plasmáticas (Figura 7.41). Além disso, cada tipo de tumor mantém suas propriedades características de alojamento. Assim, um tumor que se assemelha a células maduras do centro germinativo ou de memória hospeda-se nos folículos dos linfonodos e do baço, dando origem a um **linfoma de células centrais foliculares**. Ainda, tumores de células plasmáticas estão usualmente dispersos em muitos locais diferentes da medula óssea, como as células plasmáticas normais, por isso sua denominação clínica de **mieloma múltiplo** (tumor da medula óssea). Essas semelhanças significam que é possível usar células tumorais, disponíveis em grandes quantidades, para estudar as moléculas da superfície celular e as vias de sinalização responsáveis pelo alojamento e outras funções celulares dos linfócitos.

A natureza clonal dos tumores de células da linhagem B é claramente ilustrada pelos rearranjos idênticos nos genes de imunoglobulinas encontrados nas diferentes células de linfoma de um determinado paciente. Isso é útil para o diagnóstico clínico, pois as células tumorais podem ser detectadas por ensaios sensíveis para esses rearranjos homogêneos (Figura 7.42). De fato, a presença de rearranjos nos locos do receptor de célula B é altamente indicativa de um tumor originado da célula B, como os rearranjos nos locos do receptor de célula T são indicativos dos tumores originados da célula T. Essa metodologia tornou-se útil para a tipagem precisa da leucemia linfoblástica aguda, uma doença maligna comum da infância. A maioria desses pacientes apresenta rearranjos nos locos de cadeia pesada, mas não nos locos de cadeia leve, indicando sua origem a partir de uma célula pré-B e consistente

Figura 7.42 Análise clonal de tumores de célula B e célula T.

A análise de DNA das células tumorais pela técnica de *Southern blotting* pode detectar e monitorar tumores linfoides malignos. Quadro à esquerda: análise do tumor da célula B. Em uma amostra de uma pessoa saudável (coluna à esquerda), os genes de imunoglobulinas estão na configuração germinativa nas células não-B, e uma digestão do seu DNA com uma endonuclease de restrição apropriada produz um único fragmento de DNA germinativo quando sondado com uma sonda da região J da cadeia pesada de imunoglobulina (J_H). As células B normais presentes nesta amostra fazem muitos rearranjos diferentes para J_H , produzindo uma série de "bandas", cada uma tão fraca que se mostra invisível. Por outro lado, em amostras de pacientes com tumores de células B (pacientes 1 e 2), nos quais uma única célula originou todas as células tumorais da amostra, duas bandas adicionais são vistas com a sonda J_H . Essas bandas são características de cada tumor do paciente e resultam do rearranjo de ambos os alelos do gene J_H nas células tumorais originais. A intensidade das bandas comparada àquela da banda germinativa dá uma indicação da abundância das células tumorais na amostra. Após tratamento antitumoral (ver paciente 1), a intensidade das bandas específicas do tumor pode ser vista diminuída. Quadro à direita: os eventos únicos de recombinação em cada célula T podem ser usados de modo semelhante para identificar tumores das células T através de *Southern blotting*. A sonda usada neste caso foi composta pelas regiões constantes da cadeia β do receptor da célula T ($C_{\beta 1}$ e $C_{\beta 2}$). O DNA da placenta (P), um tecido no qual os genes do receptor da célula T não estão rearranjados, mostra uma banda proeminente para cada região. O DNA dos linfócitos do sangue periférico de dois pacientes com tumores de células T (T_1 e T_2) apresenta bandas adicionais que correspondem aos rearranjos específicos (indicados nas setas) que estão presentes em um grande número de células (o tumor). Como para as células B, nenhuma banda derivada dos genes rearranjados nas células T normais, presente nas amostras dos pacientes, pode ser vista, já que nenhuma banda rearranjada está presente em uma concentração suficiente para ser detectada nesse ensaio. (Quadro à esquerda: cortesia de T.J. Vulliamy e L. Luzzatto. Quadro à direita: cortesia de T. Diss.)



com seu fenótipo relativamente indiferenciado. Algumas também apresentam rearranjos nas cadeias leves e podem ter sido originadas de um precursor um pouco mais desenvolvido. Poucas leucemias linfoblásticas possuem rearranjos no locus do receptor da célula T e, dessa forma, não são originadas da célula B.

Igualmente, a análise do rearranjo gênico permitiu identificar a origem de uma classe de tumores conhecidos como **doença de Hodgkin**. A aparência bizarra da célula característica da doença de Hodgkin, conhecida por **célula Reed-Sternberg (RS)**, cuja origem era previamente atribuída a uma célula T ou dendrítica. A análise do DNA revelou que essas células possuem genes de imunoglobulinas recombinados, classificando-as como tumores de uma única célula B. Não conhecemos como as células B transformadas mudam sua morfologia para se tornarem células RS. Curiosamente, na doença de Hodgkin, as células RS são, algumas vezes, uma população em minoria. As células vizinhas mais numerosas são usualmente células T e B policlonais que podem estar reagindo contra as células RS ou contra um fator solúvel que elas secretam. Uma das razões pela qual a origem das células RS é incerta é que, em quase todos os casos, elas não apresentam uma imunoglobulina de superfície. Agora sabemos que, em muitos casos, a perda da imunoglobulina de superfície deve-se a uma mutação somática que inativa um dos genes da região V das imunoglobulinas.

A presença de mutações somáticas nos genes de imunoglobulinas em um tumor de célula B fornece informações importantes sobre sua origem. A presença de genes V mutados sugere que a célula de origem passou por uma reação em um centro germinativo. As leucemias de célula pré-B e a maioria das **leucemias linfocíticas crônicas (CLL)** não apresentam mutações. Ao contrário, os linfomas foliculares ou **linfoma de Burkitt** originam-se das células B do centro germinativo e expressam genes V mutados. Se os genes V de várias linhagens diferentes de linfoma de Burkitt do mesmo paciente forem sequenciados, pequenas variações (variações intraclonais) serão observadas, porque a hipermutação somática é um processo que continua nas células tumorais. Os tumores de células B de estágios posteriores, como os mielomas múltiplos, contêm genes mutados, mas não apresentam variações intraclonais, pois, nesse estágio, a hipermutação somática no desenvolvimento da célula B já foi concluída. Contudo, devemos ter cautela na generalização do estado de mutação somática dos genes de imunoglobulinas, pois não está inteiramente claro que a mutação é restrita aos centros germinativos, e é certamente verdadeiro que algumas células de memória podem passar por uma reação no centro germinativo sem adquirir qualquer mutação somática.

Recentemente, a técnica conhecida como expressão gênica baseada em microarranjos de DNA permitiu uma ampla descrição e comparação dos genes expressos

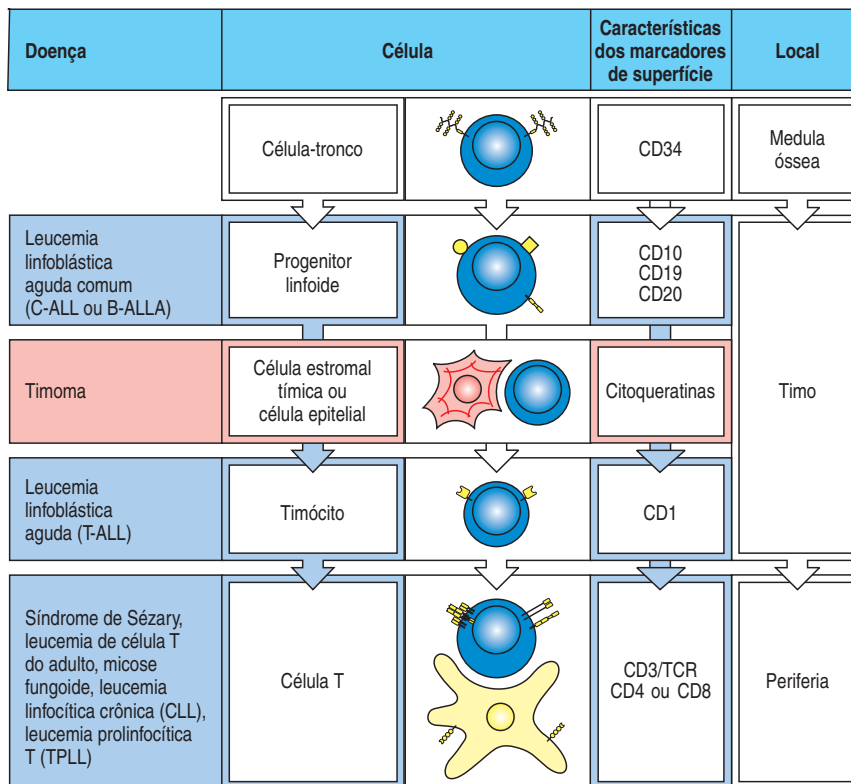


Figura 7.43 Tumores de células T representam crescimentos anômalos das populações celulares normais. Cada tumor distinto de célula T possui um equivalente e retém muitas propriedades da célula da qual se desenvolve. Contudo, os tumores de células T não possuem os intermediários na via de desenvolvimento das células T. Alguns desses tumores representam um crescimento massivo de um tipo celular raro. Por exemplo, a leucemia linfoblástica aguda é derivada de uma célula progenitora linfoide. Os timomas derivam de células estromais tímicas ou epiteliais. Algumas características dos marcadores de superfície celular para cada estágio são também conhecidas. Por exemplo, CD10 (antígeno comum da leucemia linfoblástica aguda ou CALLA) é usado como marcador para a leucemia linfoblástica aguda comum. Observe que as células T da leucemia linfocítica crônica (CLL) expressam CD8, ao passo que outros tumores de células T listados expressam CD4. A leucemia de células T do adulto é causada pelo retrovírus HTLV-1.

nas células tumorais e células normais (ver Apêndice I, Seção A-35). Essas técnicas são muito mais poderosas do que aquelas empregadas previamente, permitindo uma classificação mais precisa e um maior conhecimento da biologia das células tumorais. Essa abordagem confirmou classificações prévias baseadas nos padrões de alojamento, permitindo também uma subdivisão dos tipos tumorais. Por exemplo, o linfoma difuso não-Hodgkin, pode ser subdividido em grupos que se assemelham às células B ativadas ou às células B do centro germinativo. Essas subdivisões, baseadas nas informações moleculares, têm significância prognóstica, pois os tumores que se assemelham às células do centro germinativo respondem melhor à terapia. A análise do perfil de expressão gênica da CLL é particularmente reveladora. Por muitos anos, pensou-se que esses tumores se originavam de um precursor da célula B-1, porque eles expressam CD5 e tipicamente não apresentam mutações somáticas (ver Seção 7-28). Contudo, a análise da expressão gênica revelou pouca semelhança com as células B CD5 normais e, em vez disso, sugeriu uma relação com as células B em repouso, possivelmente um tipo de célula B de memória. Isso está de acordo com o fato de que algumas CLLs não possuem mutações somáticas. De fato, as CLLs mutadas ou não-mutadas compartilham a expressão de quase todos os genes, com a exceção de um subgrupo de genes específicos expressos pelas CLLs mutadas, os quais, provavelmente, são responsáveis pelo prognóstico benigno.

7-31 Os tumores de células T correspondem a poucos estágios do desenvolvimento das células T

Os tumores de células da linhagem T já foram identificados, mas, ao contrário dos tumores de células B, poucos que correspondem a fases intermediárias do desenvolvimento das células T foram observados no homem. Em vez disso, os tumores assemelham-se às células T maduras ou, no caso da **leucemia linfoblástica aguda**, ao tipo mais precoce do progenitor linfoide (Figura 7.43). Uma possível razão para a raridade de tumores correspondentes às fases intermediárias é que células T imaturas são programadas para morrer, a menos que sejam resgatadas durante de um peque-

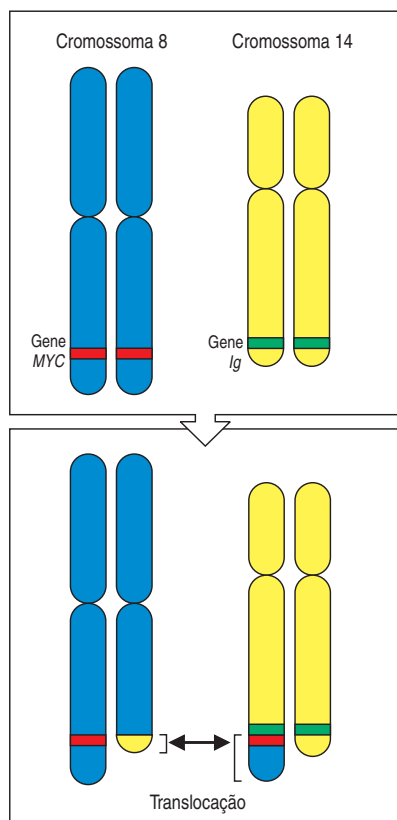


Figura 7.44 Rearranjos cromossômicos específicos são encontrados em alguns tumores linfoides. Se um rearranjo cromossômico liga um dos genes de imunoglobulinas a um oncogene celular, isso pode ocasionar uma expressão aberrante do oncogene sob o controle das sequências reguladoras da imunoglobulina. Tais rearranjos cromossômicos são frequentemente associados a tumores de células B. No exemplo mostrado, de um linfoma de Burkitt, a translocação do oncogene *MYC* do cromossoma 8 para o locus da cadeia pesada de imunoglobulina no cromossoma 14 resulta na expressão desregulada de *MYC* e no crescimento desordenado das células B. O gene de imunoglobulina no cromossoma 14 normal é comumente rearranjado produtivamente, e os tumores que resultam de tais translocações geralmente têm um fenótipo de células B maduras e expressam imunoglobulinas.

no período de tempo durante a seleção positiva (ver Seção 7-14). Pode ser, então, que os tímócitos simplesmente não permaneçam por tempo suficiente nas fases intermediárias de seu desenvolvimento para darem oportunidade para a transformação maligna. Assim, somente as células que são transformadas nos estágios precoces, ou que são transformadas após a maturação da célula T, são observadas em tumores.

Como para as células B, os tumores de células T fornecem uma inestimável informação sobre os diferentes aspectos da biologia das células T e vice-versa. Por exemplo, os **linfomas cutâneos de células T**, que se alojam na pele e proliferam lentamente, são crescimentos clonais de uma célula T CD4 que, quando ativada, aloja-se na pele. Um tumor do estroma tímico, denominado **timoma**, está frequentemente presente em determinados tipos de doenças autoimunes, e, com frequência, a remoção desses tumores melhora a doença. As razões para isso ainda não são conhecidas.

7-32 Os linfomas de células B frequentemente apresentam translocações cromossômicas que unem os locos de imunoglobulinas a genes reguladores do crescimento celular

O acúmulo desregulado de células de um único clone, a característica mais marcante dos tumores, é causado por mutações que liberam a célula das restrições normais em seu crescimento ou impedem sua morte programada. Nos tumores de células B, o rompimento dos controles homeostáticos normais está frequentemente associado a um rearranjo gênico aberrante de imunoglobulina, no qual um de seus locos é ligado a um gene em outro cromossoma. Essa fusão gênica com outro cromossoma é conhecida como **translocação** e, em tumores de células B, tais translocações interrompem a expressão e a função de genes importantes no controle o crescimento celular. Os genes celulares que causam câncer quando sua função ou expressão é desregulada são denominados **oncogenes**.

As translocações dão origem às anormalidades cromossômicas que são visíveis microscopicamente na metáfase. As translocações características são vistas em diferentes tumores de células B e refletem o envolvimento de um determinado oncogene em cada tipo de tumor. As translocações características envolvendo os locos do receptor de célula T também são observadas em tumores de célula T. Os locos de imunoglobulina e do receptor de célula T são sítios onde ocorrem quebras na dupla fita de DNA durante o rearranjo gênico e durante a mudança de isotipo e a hipermutação somática nas células B, de modo que não é surpreendente que eles sejam prováveis sítios de translocação cromossômica.

A análise das anormalidades cromossômicas revelou muito a respeito da regulação do crescimento das células B e do rompimento do respectivo controle do crescimento nas células tumorais. Nas células do linfoma de Burkitt, o oncogene *MYC* no cromossoma 8 é recombinado com um locus de imunoglobulina por translocações que envolvem os cromossomas 14 (cadeia pesada) (Figura 7.44), 2 (cadeia leve κ) ou 22 (cadeia leve λ). A proteína Myc está envolvida no controle do ciclo celular em células normais. A translocação desregula a expressão da proteína Myc, levando a um aumento na proliferação das células B, embora outras mutações que ocorrem em outros locais do genoma também sejam necessárias antes de resultar em um tumor de células B.

Outros linfomas de células B, particularmente os linfomas foliculares, são portadores de uma translocação cromossômica de genes de imunoglobulina para o oncogene *bcl-2*, aumentando a produção da proteína Bcl-2. Essa proteína impede a apoptose nas células da linhagem B (ver Seção 6-26), de modo que sua expressão anormal permite que algumas células B sobrevivam e se acumulem além de seu período de vida normal. Durante esse período, podem ocorrer mais alterações genéticas que levam à transformação maligna. A prova de que o rearranjo no Bcl-2 e a consequente superexpressão podem promover o linfoma vem de camundongos portadores de um transgene *bcl-2* constitutivamente superexpresso. Esses camundongos tendem a de-

envolver linfomas de células B mais tarde durante seu tempo de vida. Da mesma forma, o gene *bcl6* está frequentemente rearranjado nos linfomas de células B grandes e difusas, e acredita-se que tenha uma função causal na transformação dessas células.

Resumo

Muito raramente, uma célula B ou T individual sofre mutação que origina leucemia ou linfoma. As propriedades dos diferentes tumores linfoides refletem o estágio de desenvolvimento da célula da qual o tumor se originou, como o padrão de crescimento e localização. A maioria dos tumores linfoides, com exceção daqueles derivados de células não-comprometidas muito precoces, possui rearranjos gênicos característicos que indicam sua descendência da linhagem B ou T. Com frequência, esses rearranjos são acompanhados por translocações cromossômicas, entre o locus envolvido na produção do receptor de antígeno e um proto-oncogene celular, como o locus da imunoglobulina e o oncogene *MYC*. A análise completa e detalhada da expressão gênica desses tumores está revelando suas origens, bem como os genes-chave envolvidos na transformação maligna. Tais estudos já estão auxiliando no diagnóstico e provavelmente levarão ao desenvolvimento de terapias específicas.

Resumo do Capítulo 7

Neste capítulo, aprendemos sobre a formação das linhagens de células B e T a partir de um progenitor linfóide primitivo. O rearranjo gênico somático, que produz um repertório altamente diversificado de receptores antígenicos, as imunoglobulinas para as células B e o receptor de células T para as células T, ocorre nos estágios iniciais do desenvolvimento das células T e B a partir de um progenitor linfóide comum derivado da medula óssea. O desenvolvimento das células B de mamíferos ocorre no fígado fetal e, após o nascimento, na medula óssea. As células T também se originam na medula óssea, mas passam a maior parte do seu desenvolvimento no timo. Muito da maquinaria de recombinação somática, incluindo as proteínas RAG que são essenciais na recombinação V(D)J, é comum a ambas as células B e T. O rearranjo gênico procede sucessivamente em cada locus gênico, iniciando com o locus que contém o gene D. O primeiro passo no desenvolvimento da célula B é o rearranjo do gene de cadeia pesada de imunoglobulina, e no desenvolvimento das células T, no gene de cadeia β . Em cada caso, só é permitido que a célula passe para o próximo estágio de desenvolvimento se o rearranjo for bem sucedido e produzir uma sequência em fase de leitura que possa ser traduzida em uma proteína expressa na superfície celular, seja um receptor de células pré-B, seja um receptor de células pré-T. As células que não produzem rearranjos produtivos para ambas as cadeias do receptor morrem por apoptose. As etapas do desenvolvimento convencional da célula B está resumido na Figura 7.45, e das células T $\alpha:\beta$, na Figura 7.46.

Uma vez que o receptor de antígeno funcional apareceu na superfície celular, o novo linfócito é avaliado de duas maneiras. A seleção positiva avalia a potencialidade e utilidade do receptor de antígeno, ao passo que a seleção negativa remove as células autorreativas do repertório linfocitário, tornando-as tolerantes aos antígenos do organismo. A seleção positiva é particularmente importante para as células T porque assegura que somente as células que possuem receptores que podem reconhecer o antígeno em combinação com moléculas do MHC próprio irão maturar. A seleção positiva também coordena a escolha do correceptor a ser expresso. O CD4 torna-se expresso nas células T portadoras de receptores restritos ao MHC de classe II e o CD8 nas células portadoras de receptores restritos ao MHC de classe I. Isso assegura o uso otimizado desses receptores em resposta a patógenos. Para as células B, a seleção positiva parece ocorrer no final da transição entre célula B imatura para célula B madura, nos tecidos linfoides periféricos. A tolerância é reforçada nos diferentes estágios tanto do desenvolvimento das células B quanto no desenvolvimento das células T e, igualmente, a seleção positiva parece ser um processo contínuo.

Figura 7.45 Um resumo do desenvolvimento das células da linhagem B convencional humanas. A tabela apresenta o estado dos genes de imunoglobulinas, a expressão de algumas proteínas intracelulares essenciais e a expressão de algumas moléculas de superfície celular para os estágios sucessivos do desenvolvimento da célula B-2. Observe que os genes de imunoglobulinas sofrem mudanças posteriores durante a diferenciação das células B mediada por antígenos, tais como troca de isotipo e hipermutação somática (ver Capítulo 4), as quais são evidentes nas imunoglobulinas produzidas pelas células de memória e células plasmáticas. Os estágios dependentes de antígeno são descritos em mais detalhes no Capítulo 9.

	Células B	Genes da cadeia pesada	Genes da cadeia leve	Proteínas intracelulares	Marcadores de superfície
ANTÍGENO-INDEPENDENTE	Célula-tronco	Germinativo	Germinativo		CD34 CD45 AA4.1
	Célula pró-B precoce	D-J rearranjado	Germinativo	RAG-1 RAG-2 TdT λ 5, VpréB	CD34, CD45R, AA4.1, IL-7R MHC de classe II CD10, CD19 CD38
	Célula pró-B tardia	V-DJ rearranjado	Germinativo	TdT λ 5, VpréB	CD45R, AA4.1, IL-7R MHC de classe II CD10, CD19 CD38, CD20 CD40
	Célula pré-B grande	VDJ rearranjado	Germinativo	λ 5, VpréB	CD45R, AA4.1, IL-7R MHC de classe II pré-B-R CD19, CD38 CD20, CD40
	Célula pré-B pequena	VDJ rearranjado	Rearranjo V-J	μ RAG-1 RAG-2	CD45R, AA4.1 MHC de classe II CD19, CD38 CD20, CD40
ANTÍGENO-DEPENDENTE	Célula B imatura	VDJ rearranjado, cadeia pesada μ produzida na forma de membrana	VJ rearranjado		CD45R, AA4.1 MHC de classe II IgM CD19, CD20 CD40
	Célula B virgem madura	VDJ rearranjado, cadeia μ produzida na forma de membrana, processamento alternativo produz mRNA de $\mu + \delta$			CD45R, MHC de classe II IgM, IgD CD19, CD20 CD21, CD40
	Linfoblasto	Processamento alternativo produz as cadeias μ secretadas		Ig	CD45R, MHC de classe II CD19, CD20 CD21, CD40
	Célula B de memória	Troca de isotipo para C γ , C α ou C ϵ , hipermutação somática	Hipermutação somática		CD45R, MHC de classe II IgG, IgA CD19, CD20 CD21, CD40
DIFERENCIAÇÃO TERMINAL	Plasmócito e blasto	Processamento alternativo produz ambas as imunoglobulinas Ig de membrana e secretadas	VJ rearranjado	Ig	CD135 Antígeno 1 de plasmócito CD38

MEDULA ÓSSEA

PERIFERIA




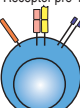
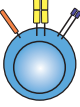
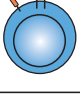
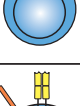
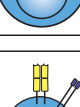
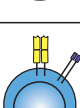
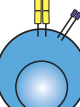

	Células T		Rearranjos gênicos da cadeia β	Rearranjos gênicos da cadeia α	Proteínas intracelulares	Marcadores de superfície	
ANTÍGENO-INDEPENDENTE	Célula-tronco		Germinativo	Germinativo		CD34?	MEDULA ÓSSEA
	Timócito duplo-negativo precoce		D-J rearranjado	Germinativo	RAG-1 RAG-2 TdT Lck ZAP-70	CD2 HSA CD44 ^{hi}	TIMO
	Timócito duplo-negativo tardio		V-DJ rearranjado	Germinativo	RAG-1 RAG-2 TdT Lck ZAP-70	CD25 CD44 ^{lo} HSA	
	Timócito duplo-positivo precoce			V-J rearranjado	RAG-1 RAG-2	PT α CD4 CD8 HSA	
	Timócito duplo-positivo tardio				Lck ZAP-70	CD69 CD4 CD8 HSA	
ANTÍGENO-DEPENDENTE	Célula T CD4 virgem				Lck ZAP-70 LKLF	CD4 CD62L CD45RA CD5	PERIFERIA
	Célula T CD4 de memória				Lck ZAP-70	CD4 CD45RO CD44	
	Célula T CD4 efetora				T _H 17: IL-17 T _H 1: IFN- γ T _H 2: IL-4	CD4 CD45RO CD44 ^{hi} Fas FasL (tipo 1)	
DEPENDENTE DE ANTÍGENOS	Célula T CD8 virgem					CD8 CD45RA	PERIFERIA
	Célula T CD8 de memória					CD8 CD45RO CD44	
	Célula T CD8 efetora				IFN- γ granzina, perforina	FasL Fas CD8 CD44 ^{hi}	

Figura 7.46 Um resumo do desenvolvimento das células humanas T $\alpha:\beta$. A tabela apresenta o estado dos genes do receptor da célula T, a expressão de algumas proteínas intracelulares essenciais e a expressão de algumas moléculas de superfície celular para os estágios sucessivos do desenvolvimento das células T $\alpha:\beta$. Observe que os genes do receptor da célula T não sofrem mudanças posteriores durante o desenvolvimento mediado por antígenos. São indicadas somente as fases durante as quais as células estão sofrendo rearranjo no timo. As fases dependentes de antígenos das células CD4 e CD8 são mostradas separadamente e são detalhadas no Capítulo 8.

As células B e T que sobrevivem ao desenvolvimento nos órgãos linfoides centrais migram para a periferia, onde se alojam em sítios específicos. A organização dos órgãos linfoides periféricos como o baço e linfonodos envolve a interação entre as células que expressam as proteínas da família TNF e TNFR. O alojamento das células T e B em diferentes locais nos tecidos linfoides periféricos envolvem a expressão de diferentes receptores de quimiocinas e a secreção de quimiocinas específicas por vários elementos do estroma. A maturação e sobrevivência dos linfócitos B e T nesses tecidos periféricos envolve outros fatores específicos. As células B recebem sinais de sobrevivência no folículo por meio da interação com a BAFF. As células T virgens necessitam das citocinas IL-7 e IL-15 para a sobrevivência e proliferação homeostática, juntamente com sinais recebidos pela interação do receptor de célula T com moléculas do MHC próprio. As células B de memória tornam-se independentes das interações do MHC próprio.

Ocasionalmente, as células B e T sofrem transformação maligna, produzindo tumores que escapam ao controle normal de crescimento, embora retenham a maioria das características da célula parental, incluindo seu padrão característico de alojamento. Esses tumores frequentemente portam translocações que envolvem os loci do receptor de antígeno e de outros genes que estão intimamente envolvidos na regulação do crescimento linfocitário ou da morte celular. Assim, essas translocações são extremamente informativas sobre os genes e as proteínas que regulam a homeostase linfocitária. A análise da expressão gênica tornou-se um meio poderoso e abrangente para esclarecer as origens dos tumores de linfócitos, bem como de muitos tumores de origem não-linfoide.

Teste seu conhecimento

- 7.1. O desenvolvimento das células B na medula óssea compartilha muitas características com o desenvolvimento das células T no timo. (a) Quais são os dois principais objetivos do desenvolvimento linfocitário? (b) Discuta os passos ordenados do rearranjo de receptores nas células B e T, fazendo um paralelo entre os dois tipos celulares. (c) Qual é a função do receptor de célula pré-B e do receptor de célula pré-T? (d) Por que as células T se desenvolvem no timo e as células B na medula óssea?
- 7.2. O desenvolvimento dos linfócitos é notável pela grande perda celular em várias etapas. (a) Quais são as principais razões para a morte de linfócitos sem progressão além do estágio célula pré-T ou célula pré-B? (b) Qual é a principal razão para a morte dos linfócitos após atingirem o estágio imaturo com expressão de um TCR ou BCR completo?
- 7.3. Discutir o processo de seleção positiva das células T no timo. (a) Em que local acontece? (b) Quais são os ligantes? (c) Quando e em qual estágio ocorre a seleção positiva durante o desenvolvimento da célula T? (d) Descreva como ocorre a escolha entre o correceptor CD4 ou CD8 e identifique os reguladores desse processo.
- 7.4. Os tecidos linfoides tornam-se organizados por meio da comunicação entre vários tipos de células e interações entre os receptores. (a) Qual família de moléculas é crítica para a organização adequada dos tecidos linfoides periféricos? (b) Quais delas são importantes à organização das zonas de células B? (c) Quais delas são importantes à organização das zonas de células T?
- 7.5. Existem três principais subtipos de células B: foliculares, da zona marginal e B-1. Compare e contraste seus desenvolvimentos e funções, cobrindo pelo menos cinco diferentes categorias.
- 7.6. Qual é o significado da presença ou ausência das hiper-mutações somáticas nas regiões V das imunoglobulinas nos tumores da linhagem B e o que isso nos diz sobre a origem das células neoplásicas?

Referências gerais

- Casali, P., and Silberman, L.E.S. (eds): *Immunoglobulin Gene Expression in Development and Disease*. New York, New York Academy of Sciences, 1995.
- Loffert, D., Schaaf, S., Ehlich, A., Hardy, R.R., Zou, Y.R., Muller, W., and Rajewsky, K.: **Early B-cell development in the mouse—insights from mutations introduced by gene targeting**. *Immunol. Rev.* 1994, **137**:135–153.
- Melchers, F., ten Boekel, E., Seidl, T., Kong, X.C., Yamagami, T., Onishi, K., Shimizu, T., Rolink, A.G., and Andersson, J.: **Repertoire selection by pre-B-cell receptors and B-cell receptors, and genetic control of B-cell development from immature to mature B cells**. *Immunol. Rev.* 2000, **175**:33–46.
- Starr, T.K., Jameson, S.C., and Hogquist, K.A.: **Positive and negative selection of T cells**. *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:139–176.
- von Boehmer, H.: **The developmental biology of T lymphocytes**. *Annu. Rev. Immunol.* 1993, **6**:309–326.

Referências por seção

7-1 Os linfócitos derivam das células-tronco hematopoiéticas da medula óssea

- Akashi, K., Kondo, M., Cheshier, S., Shizuru, J., Gandy, K., Domen, J., Mebius, R., Traver, D., and Weissman, I.L.: **Lymphoid development from stem cells and the common lymphocyte progenitors**. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1999, **64**:1–12.
- Bhandoola, A., and Sambandam, A.: **From stem cell to T cell: one route or many?** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:117–126.
- Funk, P.E., Kincade, P.W., and Witte, P.L.: **Native associations of early hematopoietic stem-cells and stromal cells isolated in bone-marrow cell aggregates**. *Blood* 1994, **83**:361–369.
- Jacobsen, K., Kravitz, J., Kincade, P.W., and Osmond, D.G.: **Adhesion receptors on bone-marrow stromal cells—in vivo expression of vascular cell adhesion molecule-1 by reticular cells and sinusoidal endothelium in normal and γ -irradiated mice**. *Blood* 1996, **87**:73–82.
- Nagasawa, T., Hirota, S., Tachibana, V., Takakura, N., Nishikawa, S., Kitamura, Y., Yoshida, V., Kikutani, H., and Kishimoto, T.: **Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1**. *Nature* 1996, **382**:635–638.
- Singh, H., Medina, K.L., and Pongubala, J.M.: **Contingent gene regulatory networks and B cell fate specification**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:4949–4953.

7-2 O desenvolvimento das células B inicia com o rearranjo do locus de cadeia pesada

- Allman, D., Li, J., and Hardy, R.R.: **Commitment to the B lymphoid lineage occurs before DH-JH recombination**. *J. Exp. Med.* 1999, **189**:735–740.
- Allman, D., Lindsley, R.C., DeMuth, W., Rudd, K., Shinton, S.A., and Hardy, R.R.: **Resolution of three nonproliferative immature splenic B cell subsets reveals multiple selection points during peripheral B cell maturation**. *J. Immunol.* 2001, **167**:6834–6840.
- Ehlich, A., and Kuppers, R.: **Analysis of immunoglobulin gene rearrangements in single B cells**. *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:281–284.
- Hardy, R.R., Carmack, C.E., Shinton, S.A., Kemp, J.D., and Hayakawa, K.: **Resolution and characterization of pro-B and pre-pro-B cell stages in normal mouse bone marrow**. *J. Exp. Med.* 1991, **173**:1213–1225.
- Osmond, D.G., Rolink, A., and Melchers, F.: **Murine B lymphopoiesis: towards a unified model**. *Immunol. Today* 1998, **19**:65–68.
- ten Boekel, E., Melchers, F., and Rolink, A.: **The status of Ig loci rearrangements in single cells from different stages of B-cell development**. *Int. Immunol.* 1995, **7**:1013–1019.

7-3 O receptor de células pré-B verifica a produção bem sucedida de uma cadeia pesada completa e sinaliza para a proliferação de células pró-B

- Grawunder, U., Leu, T.M.J., Schatz, D.G., Werner, A., Rolink, A.G., Melchers, F., and Winkler, T.H.: **Down-regulation of Rag1 and Rag2 gene expression in pre-B cells after functional immunoglobulin heavy-chain rearrangement**. *Immunity* 1995, **3**:601–608.
- Monroe, J.G.: **ITAM-mediated tonic signalling through pre-BCR and BCR complexes**. *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:283–294.

7-4 A sinalização por meio do receptor de célula pré-B inibe novos rearranjos no locus de cadeia pesada e reforça a exclusão alélica

- Loffert, D., Ehlich, A., Muller, W., and Rajewsky, K.: **Surrogate light-chain expression is required to establish immunoglobulin heavy-chain allelic exclusion during early B-cell development**. *Immunity* 1996, **4**:133–144.
- Melchers, F., ten Boekel, E., Yamagami, T., Andersson, J., and Rolink, A.: **The roles of preB and B cell receptors in the stepwise allelic exclusion of mouse IgH and L chain gene loci**. *Semin. Immunol.* 1999, **11**:307–317.

7-5 As células pré-B rearranjam o locus de cadeia pesada e expressam a imunoglobulina de superfície celular

- Arakawa, H., Shimizu, T., and Takeda, S.: **Reevaluation of the probabilities for productive rearrangements on the κ -loci and λ -loci**. *Int. Immunol.* 1996, **8**:91–99.
- Gorman, J.R., van der Stoep, N., Monroe, R., Cogne, M., Davidson, L., and Alt, F.W.: **The Ig κ 3' enhancer influences the ratio of Ig κ versus Ig λ B lymphocytes**. *Immunity* 1996, **5**:241–252.
- Hesslein, D.G., and Schatz, D.G.: **Factors and forces controlling V(D)J recombination**. *Adv. Immunol.* 2001, **78**:169–232.
- Kee, B.L., and Murre, C.: **Transcription factor regulation of B lineage commitment**. *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:180–185.
- Sleckman, B.P., Gorman, J.R., and Alt, F.W.: **Accessibility control of antigen receptor variable region gene assembly—role of cis-acting elements**. *Annu. Rev. Immunol.* 1996, **14**:459–481.
- Takeda, S., Sonoda, E., and Arakawa, H.: **The κ - λ ratio of immature B cells**. *Immunol. Today* 1996, **17**:200–201.

7-6 Células B imaturas são avaliadas para autorreatividade antes de deixar a medula óssea

- Casellas, R., Shih, T.A., Kleinewietfeld, M., Rakonjac, J., Nemazee, D., Rajewsky, K., and Nussenzweig, M.C.: **Contribution of receptor editing to the antibody repertoire**. *Science* 2001, **291**:1541–1544.
- Chen, C., Nagy, Z., Radic, M.Z., Hardy, R.R., Huszar, D., Camper, S.A., and Weigert, M.: **The site and stage of anti-DNA B-cell deletion**. *Nature* 1995, **373**:252–255.
- Cornall, R.J., Goodnow, C.C., and Cyster, J.G.: **The regulation of self-reactive B cells**. *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:804–811.
- Melamed, D., Benschop, R.J., Cambier, J.C., and Nemazee, D.: **Developmental regulation of B lymphocyte immune tolerance compartmentalizes clonal selection from receptor selection**. *Cell* 1998, **92**:173–182.
- Nemazee, D.: **Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance**. *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:728–740.
- Prak, E.L., and Weigert, M.: **Light-chain replacement—a new model for antibody gene rearrangement**. *J. Exp. Med.* 1995, **182**:541–548.
- Tiegs, S.L., Russell, D.M., and Nemazee, D.: **Receptor editing in self-reactive bone marrow B cells**. *J. Exp. Med.* 1993, **177**:1009–1020.

7-7 Os progenitores de células T se originam na medula óssea, mas todos os eventos importantes do seu desenvolvimento ocorrem no timo

- Anderson, G., Moore, N.C., Owen, J.J.T., and Jenkinson, E.J.: **Cellular interactions in thymocyte development**. *Annu. Rev. Immunol.* 1996, **14**:73–99.

- Carlyle, J.R., and Zúñiga-Pflucker, J.C.: **Requirement for the thymus in $\alpha\beta$ T lymphocyte lineage commitment.** *Immunity* 1998, **9**:187–197.
- Ciofani, M., Knowles, G., Wiest, D., von Boehmer, H., and Zúñiga-Pflucker, J.: **Stage-specific and differential Notch dependency at the $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T lineage bifurcation.** *Immunity* 2006, **25**:105–116.
- Cordier, A.C., and Haumont, S.M.: **Development of thymus, parathyroids, and ultimobranchial bodies in NMRI and nude mice.** *Am. J. Anat.* 1980, **157**:227–263.
- Gordon J., Wilson, V.A., Blair, N.F., Sheridan, J., Farley, A., Wilson, L., Manley, N.R., and Blackburn, C.C.: **Functional evidence for a single endodermal origin for the thymic epithelium.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:546–553.
- Nehls, M., Kyewski, B., Messerle, M., Waldschutz, R., Schuddekopf, K., Smith, A.J.H., and Boehm, T.: **Two genetically separable steps in the differentiation of thymic epithelium.** *Science* 1996, **272**:886–889.
- van Ewijk, W., Hollander, G., Terhorst, C., and Wang, B.: **Stepwise development of thymic microenvironments *in vivo* is regulated by thymocyte subsets.** *Development* 2000, **127**:1583–1591.
- Zúñiga-Pflucker, J.C., and Lenardo, M.J.: **Regulation of thymocyte development from immature progenitors.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:215–224.
- 7-8 Os precursores das células T proliferam extensivamente no timo, mas a maioria morre no próprio órgão**
- Shortman, K., Egerton, M., Spangrude, G.J., and Scollay, R.: **The generation and fate of thymocytes.** *Semin. Immunol.* 1990, **2**:3–12.
- Surh, C.D., and Sprent, J.: **T-cell apoptosis detected *in situ* during positive and negative selection in the thymus.** *Nature* 1994, **372**:100–103.
- 7-9 Estágios sucessivos no desenvolvimento dos timócitos são marcados por mudanças nas moléculas da superfície celular**
- Borowski, C., Martin, C., Gounari, F., Haughn, L., Aifantis, I., Grassi, F., and von Boehmer, H.: **On the brink of becoming a T cell.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:200–206.
- Saint-Ruf, C., Ungewiss, K., Groettrup, M., Bruno, L., Fehling, H.J., and von Boehmer, H.: **Analysis and expression of a cloned pre-T-cell receptor gene.** *Science* 1994, **266**:1208–1212.
- Shortman, K., and Wu, L.: **Early T lymphocyte progenitors.** *Annu. Rev. Immunol.* 1996, **14**:29–47.
- 7-10 Timócitos em diferentes estágios de desenvolvimento são encontrados em locais distintos do timo**
- Benz, C., Heinzl, K., and Bleul, C.C.: **Homing of immature thymocytes to the subcapsular microenvironment within the thymus is not an absolute requirement for T cell development.** *Eur. J. Immunol.* 2004, **34**:3652–3663.
- Bleul, C.C., and Boehm, T.: **Chemokines define distinct microenvironments in the developing thymus.** *Eur. J. Immunol.* 2000, **30**:3371–3379.
- Pickier, L.J., and Siegelman, M.H.: **Lymphoid tissues and organs**, in Paul, W.E. (ed): *Fundamental Immunology*, 3rd ed. New York, Raven Press, 1993.
- Ueno, T., Saito F., Gray, D.H.D., Kuse, S., Hieshima, K., Nakano, H., Kakiuchi, T., Lipp, M., Boyd, R.L., and Takahama, Y.: **CCR7 signals are essential for cortex-medulla migration of developing thymocytes.** *J. Exp. Med.* 2004, **200**:493–505.
- 7-11 Células T com receptores $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ originam-se a partir de um progenitor comum**
- Fehling, H.J., Gilfillan, S., and Ceredig, R.: **Alpha β/γ δ lineage commitment in the thymus of normal and genetically manipulated mice.** *Adv. Immunol.* 1999, **71**:1–76.
- Hayday, A.C., Barber, D.F., Douglas, N., and Hoffman, E.S.: **Signals involved in $\gamma\delta$ T cell versus $\alpha\beta$ T cell lineage commitment.** *Semin. Immunol.* 1999, **11**:239–249.
- Hayes, S.M., and Love, P.E.: **Distinct structure and signaling potential of the $\gamma\delta$ TCR complex.** *Immunity* 2002, **16**:827–838.
- Kang, J., and Raulet, D.H.: **Events that regulate differentiation of $\alpha\beta$ TCR⁺ and $\gamma\delta$ TCR⁺ T cells from a common precursor.** *Semin. Immunol.* 1997, **9**:171–179.
- Kang, J., Coles, M., Cado, D., and Raulet, D.H.: **The developmental fate of T cells is critically influenced by TCR- $\gamma\delta$ expression.** *Immunity* 1998, **8**:427–438.
- Laurizurica, P., and Krangel, M.S.: **Temporal and lineage-specific control of T-cell receptor α/δ gene rearrangement by T-cell receptor α and δ enhancers.** *J. Exp. Med.* 1994, **179**:1913–1921.
- Livak, F., Petrie, H.T., Crispe, I.N., and Schatz, D.G.: **In-frame TCR δ gene rearrangements play a critical role in the $\alpha\beta/\gamma\delta$ T cell lineage decision.** *Immunity* 1995, **2**:617–627.
- Sleckman, B.P., Bassing, C.H., Bardon, C.G., Okada, A., Khor, B., Bories, J.C., Monroe, R., and Alt, F.W.: **Accessibility control of variable region gene assembly during T-cell development.** *Immunol. Rev.* 1998, **165**:121–130.
- 7-12 Células T que expressam determinadas regiões V dos genes de cadeia γ e δ surgem em uma sequência ordenada no início da vida**
- Ciofani, M., Knowles, G.C., Wiest, D.L., von Boehmer, H., and Zuniga-Pflucker, J.C.: **Stage-specific and differential notch dependency at the $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T lineage bifurcation.** *Immunity* 2006, **25**:105–116.
- Dunon, D., Courtois, D., Vainio, O., Six, A., Chen, C.H., Cooper, M.D., Dangy, J.P., and Imhof, B.A.: **Ontogeny of the immune system: $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells migrate from thymus to the periphery in alternating waves.** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:977–988.
- Havran, W.L., and Boismenu, R.: **Activation and function of $\gamma\delta$ T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1994, **6**:442–446.
- 7-13 A síntese bem sucedida da cadeia β rearranjada permite a produção de um receptor de célula pré-T que ativa a proliferação celular e interrompe o rearranjo do gene da cadeia β**
- Borowski, C., Li, X., Aifantis, I., Gounari, F., and von Boehmer, H.: **Pre-TCR α and TCR α are not interchangeable partners of TCR β during T lymphocyte development.** *J. Exp. Med.* 2004, **199**:607–615.
- Dudley, E.C., Petrie, H.T., Shah, L.M., Owen, M.J., and Hayday, A.C.: **T-cell receptor β chain gene rearrangement and selection during thymocyte development in adult mice.** *Immunity* 1994, **1**:83–93.
- Philpott, K.I., Viney, J.L., Kay, G., Rastan, S., Gardiner, E.M., Chae, S., Hayday, A.C., and Owen, M.J.: **Lymphoid development in mice congenitally lacking T cell receptor α β -expressing cells.** *Science* 1992, **256**:1448–1453.
- von Boehmer, H., Aifantis, I., Azogui, O., Feinberg, J., Saint-Ruf, C., Zober, C., Garcia, C., and Buer, J.: **Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection, TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment.** *Immunol. Rev.* 1998, **165**:111–119.
- 7-14 Os genes de cadeia α da célula T sofrem vários rearranjos sucessivos até que ocorra seleção positiva ou morte celular**
- Buch, T., Rieux-Laucat, F., Förster, I., and Rajewsky, K.: **Failure of HY-specific thymocytes to escape negative selection by receptor editing.** *Immunity* 2002, **16**:707–718.
- Hardardottir, F., Baron, J.L., and Janeway, C.A., Jr.: **T cells with two functional antigen-specific receptors.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995, **92**:354–358.
- Huang, C.-Y., Sleckman, B.P., and Kanagawa, O.: **Revision of T cell receptor α chain genes is required for normal T lymphocyte development.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:14356–14361.
- Marrack, P., and Kappler, J.: **Positive selection of thymocytes bearing $\alpha\beta$ T cell receptors.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:250–255.

- Padovan, E., Casorati, G., Dellabona, P., Meyer, S., Brockhaus, M., and Lanzavecchia, A.: **Expression of two T-cell receptor α chains: dual receptor T cells.** *Science* 1993, **262**:422–424.
- Petrie, H.T., Livak, F., Schatz, D.G., Strasser, A., Crispe, I.N., and Shortman, K.: **Multiple rearrangements in T-cell receptor α -chain genes maximize the production of useful thymocytes.** *J. Exp. Med.* 1993, **178**:615–622.
- 7-15 O tipo de MHC do estroma tímico seleciona o repertório de células T maduras que podem reconhecer antígenos estranhos apresentados pelo mesmo tipo de MHC**
- Fink, P.J., and Bevan, M.J.: **H-2 antigens of the thymus determine lymphocyte specificity.** *J. Exp. Med.* 1978, **148**:766–775.
- Zinkernagel, R.M., Callahan, G.N., Klein, J., and Dennert, G.: **Cytotoxic T cells learn specificity for self H-2 during differentiation in the thymus.** *Nature* 1978, **271**:251–253.
- 7-16 Somente os timócitos cujos receptores interagem com os complexos peptídeo próprio:MHC próprio podem sobreviver e amadurecer**
- Hogquist, K.A., Tomlinson, A.J., Kieper, W.C., McGargill, M.A., Hart, M.C., Naylor, S., and Jameson, S.C.: **Identification of a naturally occurring ligand for thymic positive selection.** *Immunity* 1997, **6**:389–399.
- Huessman, M., Scott, B., Kisielow, P., and von Boehmer, H.: **Kinetics and efficacy of positive selection in the thymus of normal and T-cell receptor transgenic mice.** *Cell* 1991, **66**:533–562.
- Stefanski, H.E., Mayerova, D., Jameson, S.C., and Hogquist, K.A.: **A low affinity TCR ligand restores positive selection of CD8⁺ T cells *in vivo*.** *J. Immunol.* 2001, **166**:6602–6607.
- 7-17 A seleção positiva atua no repertório de receptores de células T com especificidade inerente às moléculas do MHC**
- Merkenschlager, M., Graf, D., Lovatt, M., Bommhardt, U., Zamoyska, R., and Fisher, A.G.: **How many thymocytes audition for selection?** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:1149–1158.
- Zerrahn, J., Held, W., and Raulet, D.H.: **The MHC reactivity of the T cell repertoire prior to positive and negative selection.** *Cell* 1997, **88**:627–636.
- 7-18 A seleção positiva coordena a expressão do CD4 ou CD8 com a especificidade para o receptor da célula T e as funções efectoras potenciais da célula T**
- Basson, M.A., Bommhardt, U., Cole, M.S., Tso, J.Y., and Zamoyska, R.: **CD3 ligation on immature thymocytes generates antagonist-like signals appropriate for CD8 lineage commitment, independently of T cell receptor specificity.** *J. Exp. Med.* 1998, **187**:1249–1260.
- Bommhardt, U., Cole, M.S., Tso, J.Y., and Zamoyska, R.: **Signals through CD8 or CD4 can induce commitment to the CD4 lineage in the thymus.** *Eur. J. Immunol.* 1997, **27**:1152–1163.
- Germain, R.N.: **T-cell development and the CD4–CD8 lineage decision.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:309–322.
- Lundberg, K., Heath, W., Kontgen, F., Carbone, F.R., and Shortman, K.: **Intermediate steps in positive selection: differentiation of CD4⁺8^{int} TCR^{int} thymocytes into CD4⁺8^{hi} TCR^{hi} thymocytes.** *J. Exp. Med.* 1995, **181**:1643–1651.
- Singer, A., Bosselut, R., and Bhandoola, A.: **Signals involved in CD4/CD8 lineage commitment: current concepts and potential mechanisms.** *Semin. Immunol.* 1999, **11**:273–281.
- von Boehmer, H., Kisielow, P., Lishi, H., Scott, B., Borgulya, P., and Teh, H.S.: **The expression of CD4 and CD8 accessory molecules on mature T cells is not random but correlates with the specificity of the $\alpha\beta$ receptor for antigen.** *Immunol. Rev.* 1989, **109**:143–151.
- 7-19 As células epiteliais do córtex tímico são responsáveis pela seleção positiva de timócitos em desenvolvimento**
- Cosgrove, D., Chan, S.H., Waltzinger, C., Benoist, C., and Mathis, D.: **The thymic compartment responsible for positive selection of CD4⁺ T cells.** *Int. Immunol.* 1992, **4**:707–710.
- Ernst, B.B., Surh, C.D., and Sprent, J.: **Bone marrow-derived cells fail to induce positive selection in thymus reaggregation cultures.** *J. Exp. Med.* 1996, **183**:1235–1240.
- Fowlkes, B.J., and Schweighoffer, E.: **Positive selection of T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:188–195.
- 7-20 As células T que reagem fortemente contra antígenos próprios são eliminadas no timo**
- Kishimoto, H., and Sprent, J.: **Negative selection in the thymus includes semi-mature T cells.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:263–271.
- Zal, T., Volkman, A., and Stockinger, B.: **Mechanisms of tolerance induction in major histocompatibility complex class II-restricted T cell specific for a blood-borne self antigen.** *J. Exp. Med.* 1994, **180**:2089–2099.
- 7-21 A seleção negativa é conduzida mais eficientemente por células apresentadoras de antígeno derivadas da medula óssea**
- Matzinger, P., and Guerder, S.: **Does T cell tolerance require a dedicated antigen-presenting cell?** *Nature* 1989, **338**:74–76.
- Sprent, J., and Webb, S.R.: **Intrathymic and extrathymic clonal deletion of T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:196–205.
- Webb, S.R., and Sprent, J.: **Tolerogenicity of thymic epithelium.** *Eur. J. Immunol.* 1990, **20**:2525–2528.
- 7-22 A especificidade e/ou a força dos sinais para a seleção positiva e negativa devem ser diferentes**
- Alberola-Ila, J., Hogquist, K.A., Swan, K.A., Bevan, M.J., and Perlmutter, R.M.: **Positive and negative selection invoke distinct signaling pathways.** *J. Exp. Med.* 1996, **184**:9–18.
- Ashton-Rickardt, P.G., Bandeira, A., Delaney, J.R., Van Kaer, L., Pircher, H.P., Zinkernagel, R.M., and Tonegawa, S.: **Evidence for a differential avidity model of T-cell selection in the thymus.** *Cell* 1994, **76**:651–663.
- Bommhardt, U., Basson, M.A., Krummrei, U., and Zamoyska, R.: **Activation of the extracellular signal-related kinase/mitogen-activated protein kinase pathway discriminates CD4 versus CD8 lineage commitment in the thymus.** *J. Immunol.* 1999, **163**:715–722.
- Bommhardt, U., Scheuring, Y., Bickel, C., Zamoyska, R., and Hunig, T.: **MEK activity regulates negative selection of immature CD4⁺CD8⁺ thymocytes.** *J. Immunol.* 2000, **164**:2326–2337.
- Hogquist, K.A., Jameson, S.C., Heath, W.R., Howard, J.L., Bevan, M.J., and Carbone, F.R.: **T-cell receptor antagonist peptides induce positive selection.** *Cell* 1994, **76**:17–27.
- 7-23 Diferentes populações de linfócitos são encontradas em locais específicos nos tecidos linfóides periféricos**
- Liu, Y.J.: **Sites of B lymphocyte selection, activation, and tolerance in spleen.** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:625–629.
- Loder, F., Mutschler, B., Ray, R.J., Paige, C.J., Sideras, P., Torres, R., Lamers, M.C., and Carsetti, R.: **B cell development in the spleen takes place in discrete steps and is determined by the quality of B cell receptor-derived signals.** *J. Exp. Med.* 1999, **190**:75–89.
- Mebius, R.E.: **Organogenesis of lymphoid tissues.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:292–303.

7-24 O desenvolvimento e a organização dos tecidos linfoides periféricos são controlados por proteínas da família do fator de necrose tumoral

Douni, E., Akassoglou, K., Alexopoulou, L., Georgopoulos, S., Haralambous, S., Hill, S., Kassiotis, G., Kontoyiannis, D., Pasparakis, M., Plows, D., Probert, L., and Kollias, G.: **Transgenic and knockout analysis of the role of TNF in immune regulation and disease pathogenesis.** *J. Inflamm.* 1996, **47**:27–38.

Fu, Y.X., and Chaplin, D.D.: **Development and maturation of secondary lymphoid tissues.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:399–433.

Mariathasan, S., Matsumoto, M., Baranyay, F., Nahm, M.H., Kanagawa, O., and Chaplin, D.D.: **Absence of lymph nodes in lymphotoxin- α (LT α)-deficient mice is due to abnormal organ development, not defective lymphocyte migration.** *J. Inflamm.* 1995, **45**:72–78.

7-25 O alojamento dos linfócitos para as regiões específicas dos tecidos linfoides periféricos é mediada por quimiocinas

Ansel, K.M., and Cyster, J.G.: **Chemokines in lymphopoiesis and lymphoid organ development.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:172–179.

Cyster, J.G.: **Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs.** *Science* 1999, **286**:2098–2102.

Cyster, J.G.: **Leukocyte migration: scent of the T zone.** *Curr. Biol.* 2000, **10**:R3–R33.

Cyster, J.G., Ansel, K.M., Reif, K., Eklund, E.H., Hyman, P.L., Tang, H.L., Luther, S.A., and Ngo, V.N.: **Follicular stromal cells and lymphocyte homing to follicles.** *Immunol. Rev.* 2000, **176**:181–193.

7-26 Os linfócitos que encontram quantidades suficientes de autoantígenos pela primeira vez na periferia são eliminados ou inativados

Arnold, B.: **Levels of peripheral T cell tolerance.** *Transpl. Immunol.* 2002, **10**:109–114.

Cyster, J.G., Hartley, S.B., and Goodnow, C.C.: **Competition for follicular niches excludes self-reactive cells from the recirculating B-cell repertoire.** *Nature* 1994, **371**:389–395.

Goodnow, C.C., Crosbie, J., Jorgensen, H., Brink, R.A., and Basten, A.: **Induction of self-tolerance in mature peripheral B lymphocytes.** *Nature* 1989, **342**:385–391.

Lam, K.P., Kuhn, R., and Rajewsky, K.: **In vivo ablation of surface immunoglobulin on mature B cells by inducible gene targeting results in rapid cell death.** *Cell* 1997, **90**:1073–1083.

Russell, D.M., Dembic, Z., Morahan, G., Miller, J.F.A.P., Burki, K., and Nemazee, D.: **Peripheral deletion of self-reactive B cells.** *Nature* 1991, **354**:308–311.

Steinman, R.M., and Nussenzweig, M.C.: **Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002, **99**:351–358.

7-27 A maioria das células B imaturas que chega ao baço é de vida curta e requer citocinas e sinais positivos por meio do receptor da célula B para maturação e sobrevivência

Allman, D.M., Ferguson, S.E., Lentz, V.M., and Cancro, M.P.: **Peripheral B cell maturation. II. Heat-stable antigen^{hi} splenic B cells are an immature developmental intermediate in the production of long-lived marrow-derived B cells.** *J. Immunol.* 1993, **151**:4431–4444.

Harless, S.M., Lentz, V.M., Sah, A.P., Hsu, B.L., Clise-Dwyer, K., Hilbert, D.M., Hayes, C.E., and Cancro, M.P.: **Competition for BLYS-mediated signaling through Bcmd/BR3 regulates peripheral B lymphocyte numbers.** *Curr. Biol.* 2001, **11**:1986–1989.

Levine, M.H., Haberman, A.M., Sant'Angelo, D.B., Hannum, L.G., Cancro, M.P., Janeway, C.A., Jr., and Shlomchik, M.J.: **A B-cell receptor-specific selection step governs immature to mature B cell differentiation.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:2743–2748.

Rolink, A.G., Tschopp, J., Schneider, P., and Melchers, F.: **BAFF is a survival and maturation factor for mouse B cells.** *Eur. J. Immunol.* 2002, **32**:2004–2010.

7-28 As células B1 e as células da zona marginal são distintas subtipos de células B com receptor de antígeno de especificidade única

Clarke, S.H., and Arnold, L.W.: **B-1 cell development: evidence for an uncommitted immunoglobulin (Ig)M⁺ B cell precursor in B-1 cell differentiation.** *J. Exp. Med.* 1998, **187**:1325–1334.

Hardy, R.R., and Hayakawa, K.: **A developmental switch in B lymphopoiesis.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1991, **88**:11550–11554.

Hayakawa, K., Asano, M., Shinton, S.A., Gui, M., Allman, D., Stewart, C.L., Silver, J., and Hardy, R.R.: **Positive selection of natural autoreactive B cells.** *Science* 1999, **285**:113–116.

Martin, F., and Kearney, J.F.: **Marginal-zone B cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:323–335.

7-29 A homeostasia das células T na periferia é regulada por citocinas e por interações peptídeo próprio:MHC próprio

Freitas, A.A., and Rocha, B.: **Peripheral T cell survival.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:152–156.

Judge, A.D., Zhang, X., Fujii, H., Surh, C.D., and Sprent, J.: **Interleukin 15 controls both proliferation and survival of a subset of memory-phenotype CD8⁺ T cells.** *J. Exp. Med.* 2002, **196**:935–946.

Kassiotis, G., Garcia, S., Simpson, E., and Stockinger, B.: **Impairment of immunological memory in the absence of MHC despite survival of memory T cells.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:244–250.

Ku, C.C., Murakami, M., Sakamoto, A., Kappler, J., and Marrack, P.: **Control of homeostasis of CD8⁺ memory T cells by opposing cytokines.** *Science* 2000, **288**:675–678.

Murali-Krishna, K., Lau, L.L., Sambhara, S., Lemonnier, F., Altman, J., and Ahmed, R.: **Persistence of memory CD8 T cells in MHC class I-deficient mice.** *Science* 1999, **286**:1377–1381.

Seddon, B., Tomlinson, P., and Zamoyska, R.: **IL-7 and T cell receptor signals regulate homeostasis of CD4 memory cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:680–686.

7-30 Tumores de células B frequentemente ocupam o mesmo local das células B normais

Alizadeh, A.A., and Staudt, L.M.: **Genomic-scale gene expression profiling of normal and malignant immune cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:219–225.

Cotran, R.S., Kumar, V., and Robbins, S.L.: **Diseases of white cells, lymph nodes, and spleen.** Robbins, S.L. (ed): *Pathologic Basis of Disease*, 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994.

7-31 Os tumores de células T correspondem a poucos estágios do desenvolvimento das células T

Hwang, L.Y., and Baer, R.J.: **The role of chromosome translocations in T cell acute leukemia.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:659–664.

Rabbitts, T.H.: **Chromosomal translocations in human cancer.** *Nature* 1994, **372**:143–149.

7-32 Os linfomas de células B frequentemente apresentam translocações cromossômicas que unem os locos de imunoglobulinas a genes reguladores do crescimento celular

Cory, S.: **Regulation of lymphocyte survival by the Bcl-2 gene family.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:513–543.

Rabbitts, T.H.: **Chromosomal translocations in human cancer.** *Nature* 1994, **372**:143–149.

Yang, E., and Korsmeyer, S.J.: **Molecular thanatopsis—a discourse on the Bcl-2 family and cell death.** *Blood* 1996, **88**:386–401.

Imunidade Mediada por Células T

8

Uma resposta imune adaptativa é induzida quando uma infecção domina os mecanismos de defesa inata. O patógeno continua sua replicação e acumula antígenos. A presença do patógeno e as mudanças no ambiente celular, decorrentes da imunidade inata, ativam a resposta imune adaptativa. Algumas infecções podem ser tratadas apenas pela imunidade inata, como discutido no Capítulo 2, e eles serão eliminados precocemente, produzindo alguns sintomas e causando pouco dano. No entanto, a maioria dos patógenos pode sobrepujar o sistema imune inato e, nesse caso, a imunidade adaptativa é essencial para combatê-lo. Isso pode ser exemplificado pelas síndromes de imunodeficiência que estão associadas à falência de partes específicas da resposta imune adaptativa, as quais serão discutidas no Capítulo 12. Nos próximos três capítulos, veremos como a resposta imune adaptativa envolvendo as células T e B antígeno-específicas são produzidas e organizadas. Inicialmente, neste capítulo, estudaremos a resposta imune mediada por células T e a imunidade humoral. A resposta mediada por anticorpo produzida pelas células B será discutida no Capítulo 9. No Capítulo 10, combinaremos os assuntos abordados nos Capítulos 8 e 9 para apresentar uma visão dinâmica da resposta imune adaptativa aos patógenos, incluindo a discussão de uma de suas características mais importantes – a memória imune.

Uma vez completado o desenvolvimento no timo, as células T entram na corrente sanguínea. Chegando ao órgão linfóide periférico, deixam a circulação para migrar pelos tecidos linfóides, retornando ao sangue através dos vasos linfáticos para recircular entre o sangue e os tecidos linfóides periféricos até encontrar o seu antígeno específico. As células T maduras recirculantes que ainda não encontraram seus antígenos específicos recebem o nome de **células T virgens**. Para participar de uma resposta imune adaptativa, uma célula T virgem deve encontrar seu antígeno específico apresentado como um complexo peptídeo:MHC na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, e ser induzida a proliferar e diferenciar-se em células que adquirem novas atividades que contribuem para a remoção do antígeno. Essas células são chamadas de **células T efetoras** e atuam rapidamente quando encontram seu antígeno específico em outras células. Devido à necessidade de reconhecer antígenos peptídicos apresentados por moléculas do MHC, todas as células T efetoras atuam em outras células do hospedeiro e não diretamente nos patógenos. As células sobre as quais atuarão as células T efetoras serão referidas como **células-alvo**.

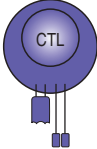
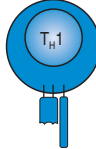
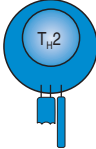
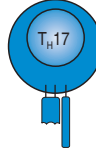
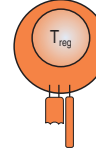
	Células T citotóxicas CD8	Células CD4 T _H 1	Células CD4 T _H 2	Células CD4 T _H 17	Células T reguladoras (vários tipos)
Tipos de células T efectoras					
Principais funções na resposta imune adaptativa	Morte de células infectadas por vírus	Ativa macrófagos infectados Fornece auxílio às células B para a produção de anticorpos	Fornece auxílio às células B para a produção de anticorpos, principalmente mudando para IgE	Intensifica a resposta de neutrófilos	Impede as respostas de células T
Patógenos-alvo	Vírus (p.ex., da influenza, raiva e vacínia) Algumas bactérias intracelulares	Microrganismos que persistem nas vesículas macrófagicas (p.ex., micobactéria, <i>Listeria</i> , <i>Leishmania donovani</i> e <i>Pneumocystis carinii</i>) Bactérias extracelulares	Parasitas helmintos	Bactérias extracelulares (p.ex., <i>Salmonella enterica</i>)	

Figura 8.1 As funções das células T efectoras nas respostas imunes humoral e mediada por células. As respostas imunes mediadas por células são direcionadas principalmente contra patógenos intracelulares. Elas envolvem a destruição de células infectadas por células T CD8 citotóxicas ou a destruição intracelular de patógenos no interior de macrófagos ativados por células CD4 T_H1. As células CD4 e T_H1 e T_H2 contribuem para a imunidade humoral, estimulando a produção de anticorpos pelas células B e induzindo a mudança de classe. Todas as classes de anticorpos contribuem para a imunidade humoral, que é direcionada principalmente contra patógenos extracelulares. Tanto a imunidade mediada por células quanto a imunidade humoral estão envolvidas em muitas infecções. As células CD4 T_H17 auxiliam no recrutamento de neutrófilos para os locais de infecção logo no início da resposta imune adaptativa, que também é uma resposta direcionada principalmente contra patógenos extracelulares. As células T reguladoras tendem a inibir as respostas adaptativas e são importantes na prevenção das respostas imunes descontroladas e na prevenção da autoimunidade.

Durante o reconhecimento do antígeno, as células T virgens se diferenciam em várias classes funcionais de células efectoras especializadas em diferentes atividades. As células T CD8 reconhecem os peptídeos de patógenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I, e todas as células T CD8 virgens se diferenciam em células T efectoras citotóxicas que reconhecem e matam as células infectadas. As células T CD4 têm um repertório mais flexível de atividades efectoras. Após o reconhecimento do peptídeo específico de um patógeno apresentado por uma molécula do MHC de classe II, as células T CD4 virgens podem se diferenciar em duas vias distintas para produzir subpopulações de células efectoras com diferentes funções imunes. As principais subpopulações CD4 efectoras são atualmente distinguidas como T_H1, T_H2 e T_H17, as quais ativam suas células-alvo e várias subpopulações de células T reguladoras que têm atividade inibidora limitando a extensão da ativação imune (Figura 8.1).

A ativação das células T virgens em resposta a um antígeno, assim como sua subsequente proliferação e diferenciação em células efectoras, constitui uma **resposta imune primária mediada por células**. As células T efectoras diferem de suas precursoras virgens em muitas maneiras, e essas alterações permitem que elas respondam rápida e eficientemente quando encontram o antígeno específico nas células-alvo. Neste capítulo, descreveremos os mecanismos especializados da citotoxicidade mediada por células T e da ativação dos macrófagos pelas células T efectoras, que são os principais componentes da **imunidade mediada por células**. A outra principal função das células T efectoras é o auxílio às células B na ativação da produção de anticorpos que mencionaremos brevemente neste capítulo e discutiremos em detalhes no Capítulo 9. Ao mesmo tempo em que essa resposta gera células T efectoras, a resposta primária de células T também gera **células T de memória**, células de vida longa que respondem ao antígeno de forma mais rápida, e fornece proteção aos desafios subsequentes pelo mesmo patógeno. Discutiremos a memória imune de células B e de células T no Capítulo 10.

Neste capítulo, veremos como as células T virgens são ativadas para proliferar e produzir células T efectoras na primeira vez que encontram seu antígeno específico. A ativação e a expansão clonal de uma célula T virgem no seu encontro inicial com o antígeno são, frequentemente, denominadas **ativação (priming)**, para distinguir das respostas das células T efectoras aos antígenos nas suas células-alvo e das repostas das células T de memória ativadas. O início da imunidade adaptativa é uma das narrativas mais atrativas em imunologia. Como veremos, a ativação das células T virgens é controlada por vários sinais; na nomenclatura utilizada por Charles Janeway e usada neste livro serão chamadas de sinal 1, sinal 2 e sinal 3. Uma célula T virgem

reconhece o antígeno na forma de um complexo peptídeo:MHC na superfície de uma célula apresentadora de antígeno especializada, como discutido no Capítulo 5. A ativação específica pelo antígeno do receptor de célula T libera o sinal 1. A interação com moléculas coestimuladoras das células apresentadoras de antígenos libera o sinal 2, e as citocinas que controlam a diferenciação em diferentes tipos de células efetoras emitem o sinal 3. Todos esses eventos ocorrem após sinais muito precoces derivados da detecção inicial dos patógenos pelo sistema imune inato. Esses sinais, os quais foram previstos e posteriormente identificados por Janeway, são apresentados às células do sistema imune inato por receptores como os receptores semelhantes ao Toll (TLRs), os quais reconhecem padrões moleculares associados aos patógenos que representam a presença do não-próprio (ver Capítulo 2). Como veremos neste capítulo, esses sinais são essenciais para ativar as células apresentadoras de antígeno de modo a capacitá-las, por sua vez, a ativarem as células T virgens.

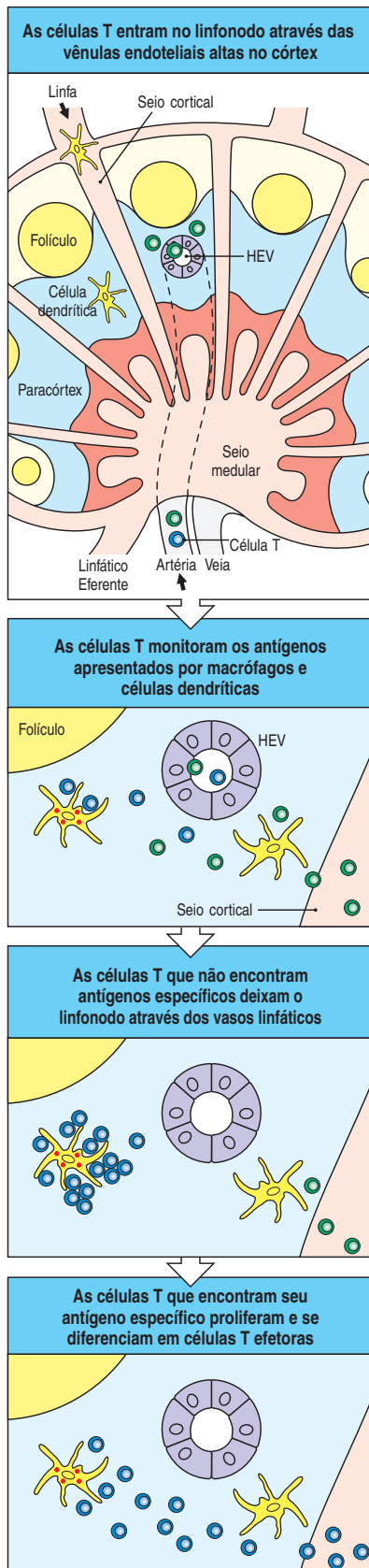
De longe, as células apresentadoras de antígeno mais importantes na ativação das células T virgens são as **células dendríticas**, altamente especializadas, cuja principal função é internalizar e apresentar antígenos. As células dendríticas dos tecidos capturam os antígenos nos locais de infecção e são ativadas como parte da resposta imune inata. Isso induz sua migração para os tecidos linfoides locais e sua maturação em células que são altamente eficazes em apresentar antígenos às células T virgens recirculantes. Na primeira parte deste capítulo, veremos como as células T virgens e as células dendríticas se encontram nos órgãos linfoides periféricos, e como as células dendríticas se tornam ativadas para satisfazer a condição de células apresentadoras de antígenos.

Entrada das células T virgens e das células apresentadoras de antígenos nos órgãos linfoides periféricos

As respostas imunes adaptativas são iniciadas nos órgãos linfoides periféricos: os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados à mucosa, como as Placas de Peyer do intestino. Isso significa que, para que uma resposta imune de célula T seja induzida em resposta a uma infecção, as raras células T virgens específicas para um antígeno adequado devem encontrar as células dendríticas que apresentam esse antígeno nos órgãos linfoides periféricos. Uma infecção pode se originar em qualquer local do organismo; entretanto, os antígenos patogênicos devem ser levados aos órgãos linfoides periféricos. Nesta parte do capítulo, veremos como as células dendríticas capturam o antígeno nos locais de infecção e se dirigem para os órgãos linfoides locais onde maturam em células que podem apresentar o antígeno para as células T e ativá-las. Os antígenos livres, como as bactérias e as partículas virais, também se movem através dos vasos linfáticos e do sangue diretamente para os órgãos linfoides, onde podem ser capturados e apresentados pelas células apresentadoras de antígenos. Como vimos no Capítulo 1, as células T virgens recirculam continuamente pelos tecidos linfoides periféricos, inspecionando as células apresentadoras de antígeno para a presença de antígenos estranhos. Inicialmente, veremos como esse tráfego celular é coordenado por citocinas quimiotáticas (quimiocinas) e moléculas de adesão, as quais direcionam as células T virgens do sangue para os órgãos linfoides.

8-1 As células T virgens migram pelos tecidos linfoides periféricos inspecionando os complexos peptídeo:MHC na superfície das células dendríticas

As células T virgens circulam do sangue para os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados à mucosa e novamente para o sangue (ver Figura 1.17 para



uma visão geral da circulação nos linfonodos). Isso permite que elas façam contato diariamente com milhares de células dendríticas nos linfonodos e inspecionem os complexos peptídeo:MHC na superfície das células dendríticas. Assim, cada célula T possui uma alta probabilidade de encontrar antígenos derivados de qualquer patógeno que tenha iniciado uma infecção em qualquer local do organismo (Figura 8.2). As células T virgens que não encontram o seu antígeno específico saem dos tecidos linfoides pelos eferentes linfáticos de volta para a circulação sanguínea, permitindo que possam continuar sua recirculação. As células T virgens que reconhecem o seu antígeno específico na superfície de uma célula dendrítica madura param de migrar. Elas proliferam por vários dias, sofrendo **expansão clonal** e diferenciação e dão origem a clones de células T efetoras armadas, todas com a mesma especificidade pelo antígeno. No final desse período, as células T efetoras tornam-se capazes de deixar os órgãos linfoides e retornam à corrente sanguínea para migrar para os locais de infecção. A exceção a esse tipo de recirculação é o baço, o qual não possui conexão com o sistema linfático. Todas as células entram do sangue para o baço e depois voltam para a circulação.

A eficiência com que as células T inspecionam cada célula apresentadora de antígeno nos linfonodos é extremamente alta e pode ser observada pelo rápido aprisionamento da célula T específica para o antígeno em um único linfonodo contendo o antígeno. Todas as células T específicas para o antígeno em uma ovelha foram aprisionadas em um linfonodo em 48 horas após o contato com o antígeno (Figura 8.3). Tal eficiência é crucial para iniciar a resposta imune adaptativa, pois é possível que somente uma célula T virgem a cada 10^4 - 10^6 células seja específica para um determinado antígeno, e a imunidade adaptativa depende da ativação e da expansão dessas células raras.

8.2 A entrada dos linfócitos nos tecidos linfoides depende de quimiocinas e moléculas de adesão

A migração das células T virgens para os tecidos linfoides periféricos depende de sua ligação às vênulas endoteliais altas (HEVs, *high endothelial veins*) por meio de interações que não são específicas ao antígeno. Essas interações inespecíficas são coordenadas por moléculas de adesão célula-célula, algumas das quais mencionamos no Capítulo 2 quando consideramos o recrutamento dos neutrófilos e dos monócitos para os locais de infecção na reposta imune inata (ver Figura 2.12). Neste capítulo, usaremos como exemplo principalmente os linfonodos e o baço. A circulação dos linfócitos pelos tecidos das mucosas e sua ativação neste local segue princípios similares, mas diferem em alguns detalhes, os quais serão descritos na Seção 11-6.

As principais classes de moléculas de adesão envolvidas nas interações dos linfócitos são as selectinas, as integrinas e os membros da superfamília de imunoglobulinas, como as moléculas semelhantes à mucina. A entrada dos linfócitos nos linfonodos ocorre em estágios distintos que incluem o rolamento inicial dos linfócitos sobre a superfície das células endoteliais, a ativação das integrinas, a

Figura 8.2 As células T virgens encontram o antígeno durante sua recirculação nos órgãos linfoides periféricos. As células T virgens recirculam por todos os órgãos linfoides periféricos, como os linfonodos aqui representados, entrando do sangue arterial no endotélio vascular especializado das vênulas endoteliais altas (HEVs). A entrada nos linfonodos é regulada por quimiocinas que direcionam a migração das células T através da parede das HEVs para as áreas paracorticais onde elas encontram as células dendríticas maduras (quadro superior). As células T, apresentadas em cinza, que não encontram o seu antígeno específico, recebem um sinal de sobrevivência por meio de

sua interação com complexos peptídeo próprio:MHC próprio e da IL-7 e deixam os linfonodos através dos linfáticos para retornar à circulação (segundo quadro). As células T apresentadas em azul encontram seu antígeno específico na superfície das células dendríticas maduras, perdem sua capacidade de deixar os linfonodos e tornam-se ativadas para proliferar e diferenciar-se em células T efetoras (terceiro quadro). Após vários dias, essas células T efetoras antígeno-específicas recuperam a expressão de receptores necessários para deixar os linfonodos, saem por meio dos eferentes linfáticos e entram na circulação em grande número (quadro inferior).

adesão firme e a transmigração, ou **diapedese**, através da camada endotelial para as áreas paracorticais, as zonas de células T (Figura 8.4). Esses estágios são regulados por uma cooperação coordenada de moléculas de adesão e quimiocinas. A maioria das moléculas de adesão desempenham papéis relativamente amplos na resposta imune e estão envolvidas não somente com a migração dos linfócitos, mas também com as interações entre as células T efectoras e seus alvos, interações de outros tipos de leucócitos como endotélio (como a entrada dos monócitos e neutrófilos nos tecidos infectados) e com as interações células B-células T.

As selectinas (Figura 8.5) são importantes para a especificidade que dirige os leucócitos para um determinado tecido, um fenômeno conhecido como **direcionamento** (*homing*) dos leucócitos. A **selectina-L** (CD62L) é expressa nos leucócitos, ao passo que a selectina P (CD62P) e a selectina-E (CD62E) são expressas no endotélio vascular (ver Seção 2-25). A selectina-L das células T virgens guia sua saída do sangue para os tecidos linfoides periféricos iniciando uma adesão fraca com a parede das HEVs que resulta no rolamento das células T sobre a superfície do endotélio (ver Figura 8.4). As selectinas-P e E são expressas no endotélio vascular nos locais de infecção e recrutam células efectoras para o tecido infectado. As selectinas são moléculas de superfície celular com uma estrutura central comum, distintas umas das outras pela presença de diferentes domínios semelhantes à lectina na sua porção extracelular (ver Figura 2.48). Os domínios de lectina se ligam a determinados grupos açúcares e cada selectina se liga a um carboidrato de superfície celular. A selectina-L se liga à porção carboidrato sialil-Lewis^x sulfatado das moléculas semelhantes à mucina, denominadas **adressinas vasculares**, as quais são expressas na superfície das células endoteliais vasculares. Duas dessas adressinas, a **CD34** e a **GlyCAM-1** (ver Figura 8.5), são expressas nas vênulas endoteliais altas dos linfonodos. Uma terceira adressina, a **MAdCAM-1** (ver Figura 8.5), é expressa no endotélio das mucosas e dirige a entrada dos linfócitos para os tecidos linfoides da mucosa, como as placas de Peyer do intestino.

A interação entre a selectina-L e as adressinas vasculares é responsável pelo direcionamento específico das células T virgens para os órgãos linfoides. Entretanto, sozinhas, elas não são capazes de permitir que as células cruzem a barreira endotelial para os tecidos linfoides. Isso requer uma interação coordenada entre as integrinas e as quimiocinas.

8.3 A ativação das integrinas pelas quimiocinas é responsável pela entrada das células T virgens nos linfonodos

A entrada das células T virgens nos linfonodos e em outros órgãos linfoides periféricos requer a ação de duas famílias de proteínas: as integrinas e a superfamília

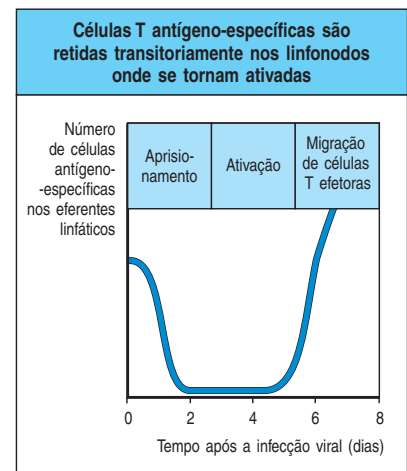


Figura 8.3 Aprisionamento e ativação das células T virgens antígeno-específicas nos tecidos linfoides. As células T virgens circulantes entram nos linfonodos e encontram as células dendríticas apresentadoras de antígenos no córtex dos linfonodos. As células T que reconhecem seu antígeno específico se unem de maneira estável às células dendríticas e são ativadas por meio de seus receptores de células T, resultando na produção de células T efectoras. Cinco dias após a chegada do antígeno, as células T efectoras ativadas deixam os linfonodos em grande número por meio dos linfáticos eferentes. A recirculação dos linfócitos e o reconhecimento são tão eficazes que todas as células T virgens da circulação periférica específicas para um determinado antígeno podem ser aprisionadas por esse antígeno em um linfonodo dentro de dois dias.

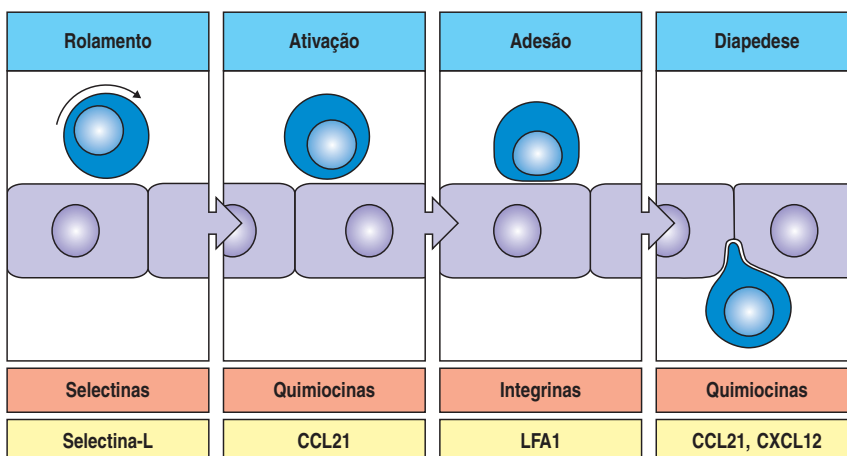
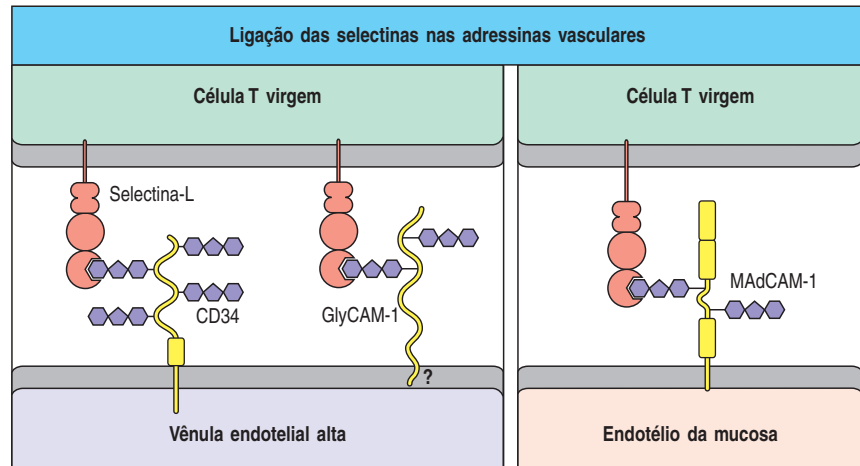


Figura 8.4 A entrada dos linfócitos do sangue para os linfonodos ocorre em diferentes estágios, envolvendo a atividade de moléculas de adesão, as quimiocinas e os receptores de quimiocinas. As células T virgens são induzidas a rolar sobre a superfície das vênulas endoteliais altas (HEV) por interações entre as selectinas expressas pelas células T com as adressinas vasculares na membrana das células endoteliais. As quimiocinas presentes na superfície das HEVs ativam os receptores nas células T, e a sinalização das quimiocinas induz um aumento na afinidade das integrinas das células T pelas moléculas de adesão das HEVs. Isso induz uma forte adesão. Após a adesão, as células T seguem o gradiente de quimiocinas e passam pelas paredes das HEVs para as regiões paracorticais dos linfonodos.

Figura 8.5 Selectinas-L e adressinas vasculares semelhantes à mucina. A selectina-L é expressa nas células T virgens e reconhece motivos de carboidratos. Ela se liga às moléculas sialil-Lewis^x sulfatada nas adressinas vasculares CD34, e as GlyCAM-1 das HEVs ligam fracamente os linfócitos ao endotélio. A importância relativa do CD34 e da GlyCAM-1 nesta interação ainda não está bem esclarecida. A GlyCAM-1 é expressa exclusivamente nas HEVs, mas não possui região transmembrana e não está claro como ela se liga à membrana. A CD34 possui um ancoramento transmembrana e é expressa de maneira adequadamente glicosilada apenas nas células das HEVs, embora seja encontrada em outras formas em outras células endoteliais. A adressina MAdCAM-1 é expressa no endotélio das mucosas e direciona os linfócitos para os tecidos das mucosas. A figura apresentada representa a MAdCAM-1 de camundongo, a qual contém um domínio semelhante à IGA próxima à membrana celular. A MAdCAM-1 humana possui um domínio semelhante à mucina alongada e não possui o domínio semelhante à IGA.

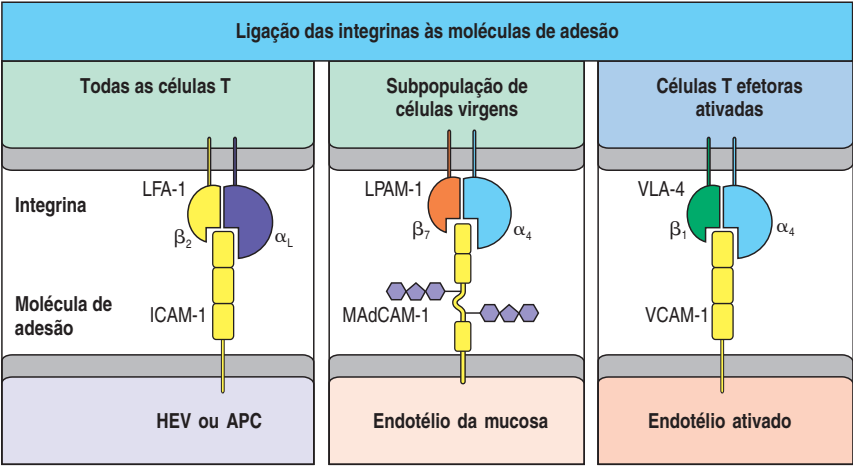


das imunoglobulinas. Essas proteínas também desempenham um papel crucial nas interações subsequentes dos linfócitos com as células apresentadoras de antígeno e, posteriormente, com suas células-alvo. As integrinas são uma grande família de proteínas de superfície celular envolvidas na adesão entre as células e entre as células e a matriz extracelular. As integrinas se ligam fortemente a seus ligantes após receberem os sinais que induzem mudanças em sua conformação. Por exemplo, como vimos no Capítulo 2, a sinalização pelas quimiocinas ativa as integrinas dos leucócitos, fazendo com que se liguem fortemente à superfície vascular, preparando-se para a migração para os locais de inflamação. Igualmente, as quimiocinas, que estão presentes na superfície luminal das HEVs, ativam as integrinas expressas nas células T virgens durante sua migração para os órgãos linfoides (ver Figura 8.4).

As integrinas foram introduzidas no Capítulo 2; portanto, iremos apenas rever suas principais características. Uma molécula de integrina consiste em uma grande cadeia α que pareia de modo não-covalente com uma cadeia β menor. Há várias subfamílias de integrinas, amplamente definidas por suas cadeias comuns β . Iremos nos referir principalmente às **integrinas dos leucócitos**, as quais possuem uma cadeia β_2 comum e diferentes cadeias α (Figura 8.6). Todas as células T expressam a integrina $\beta_2 \alpha_L \beta_2$ (CD11a:CD18), mais conhecida como antígeno funcional de leucócitos-1 (LFA-1). Essa integrina dos leucócitos também está presente nos macrófagos e neutrófilos e está envolvida no seu recrutamento para os locais de infecção (ver Seção 2-25). A LFA-1 desempenha um papel similar, tanto nas células T efetoras quanto nas células T virgens, permitindo que elas migrem para fora da circulação.

A LFA-1 também é importante na adesão das células T efetoras e das células T virgens às suas células-alvo. Entretanto, as respostas de células T podem ser normais em indivíduos que não possuem a cadeia de integrina β_2 e, portanto, não apresentam integrinas β_2 , incluindo a LFA-1. Isso, provavelmente, ocorre porque as células T também expressam outras moléculas de adesão, incluindo os membros da superfamília de imunoglobulinas CD2 e a integrina β_1 , as quais podem compensar a ausência de LFA-1. A expressão da integrina β_1 está significativamente aumentada nos estágios finais da ativação de células T e são então denominadas **antígenos de ativação muito tardios** ou **VLAs** (*very late activation antigens*). Elas são importantes no direcionamento das células T para os tecidos inflamados.

Muitas moléculas de adesão são membros da superfamília de imunoglobulinas, as quais também incluem os receptores de antígenos das células T e B, os correceptores de células T CD4 e CD8, o componente do correceptor de células B, o CD19 e os domínios invariáveis das moléculas do MHC. Pelo menos cinco moléculas de adesão da superfamília de imunoglobulinas são especialmente importantes na ativação de células T (Figura 8.7). Três moléculas de adesão intercelular (ICAMs) são



muito similares: ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3 se ligam à integrina LFA-1 das células T. A ICAM-1 e ICAM-2 são expressas no endotélio, bem como nas células apresentadoras de antígenos. A ligação a essas moléculas permite que os linfócitos migrem através da parede dos vasos. A ICAM-3 é expressa somente nas células T virgens e se acredita que tenha um papel importante na adesão das células T às células apresentadoras de antígenos, principalmente das células dendríticas. Além de ligar-se ao LFA-1, a ICAM-3 liga-se com alta afinidade à **DC-SIGN**, a qual é encontrada apenas nas células dendríticas. As duas últimas moléculas de adesão da superfamília das imunoglobulinas, a **CD58** (anteriormente conhecida como LFA-3) das células apresentadoras de antígenos e a CD2 das células T, ligam-se uma à outra, e essa interação sinergiza com a da ICAM-1 ou ICAM-2 com a LFA-1.

Como na migração dos fagócitos, as células T virgens são especificamente atraídas para os linfonodos por quimiocinas secretadas pelas células que se encontram nos linfonodos. As quimiocinas se ligam aos proteoglicanos da matriz extracelular e na parede das vênulas endoteliais altas, formando um gradiente químico, e são reconhecidas por receptores das células T virgens. O extravasamento das células T virgens é induzido pela quimiocina **CCL21** (quimiocina de tecido linfóide secundário, SLC). Ela é expressa pelas células endoteliais altas vasculares e pelas células estromais dos tecidos linfóides e se ligam ao receptor de quimiocina **CCR7** das células T virgens, estimulando a ativação da subunidade $G\alpha_i$ da proteína G associada ao receptor intracelular (ver Seção 6-28). A sinalização intracelular resultante aumenta rapidamente a afinidade da ligação da integrina por um mecanismo que ainda não é bem conhecido.

A entrada das células T virgens nos linfonodos é mostrada em detalhes na Figura 8.8. O rolamento inicial sobre a superfície das vênulas endoteliais altas é mediado pela selectina-L. O contato das células T virgens com o CCL21 das vênulas endoteliais al-

Figura 8.6 Integrinas são importantes na adesão dos linfócitos T. As integrinas são proteínas heterodiméricas contendo uma cadeia β , que define a classe de integrina, e uma cadeia α , que define as diferentes integrinas dentro de uma classe. A cadeia α é maior que a cadeia β e contém sítios de ligação para cátions divalentes que podem ser importantes para a sinalização. LFA-1 é uma integrina β_2 que é expressa em todas as células T e em todos os leucócitos. Ela se liga às ICAMs e é importante nas interações de adesividade que medeiam a migração celular e nas interações entre células T e células apresentadoras de antígenos ou células-alvo; o nível de sua expressão está aumentado em células T efetoras armadas. A molécula LPAM-1 (integrina $\alpha_4\beta_7$), que é uma molécula de adesão presente nas placas de Peyer, é expressa por um grupo de células T virgens e contribui para o recrutamento de células em direção às mucosas por meio das interações de adesão com MadCAM-1. A VLA-4 (integrina $\alpha_4\beta_1$) que é expressa em maior quantidade quando as células T são ativadas. Ela se liga ao VCAM-1 no endotélio ativado e, como será discutido no Capítulo 10, é importante para o recrutamento de células T efetoras armadas aos sítios de infecção.

		Nome	Distribuição nos tecidos	Ligante
Superfamília das imunoglobulinas		CD2 (LFA-2)	Células T	CD58 (LFA-3)
		ICAM-1 (CD54)	Vasos ativados, linfócitos, células dendríticas	LFA-1, Mac1
		ICAM-2 (CD102)	Vasos em repouso	LFA-1
		ICAM-3 (CD50)	Células T virgens	DC-SIGN, LFA-1
		LFA-3 (CD58)	Linfócitos, células apresentadoras de antígeno	CD2
		VCAM-1 (CD106)	Endotélio ativado	VLA-4

Figura 8.7 As moléculas de adesão da superfamília de imunoglobulinas envolvidas em interações entre leucócitos. As moléculas de adesão da superfamília de imunoglobulinas ligam-se a moléculas de adesão de vários tipos incluindo integrinas (LFA-1 e VLA-4), outros membros da superfamília de imunoglobulinas (a interação CD2-CD58 (LFA-3)) e lectinas (DC-SIGN). Essas interações atuam na migração de linfócitos, no alojamento e nas interações célula-célula. A maioria das moléculas listadas aqui foi apresentada na Figura 2.47.

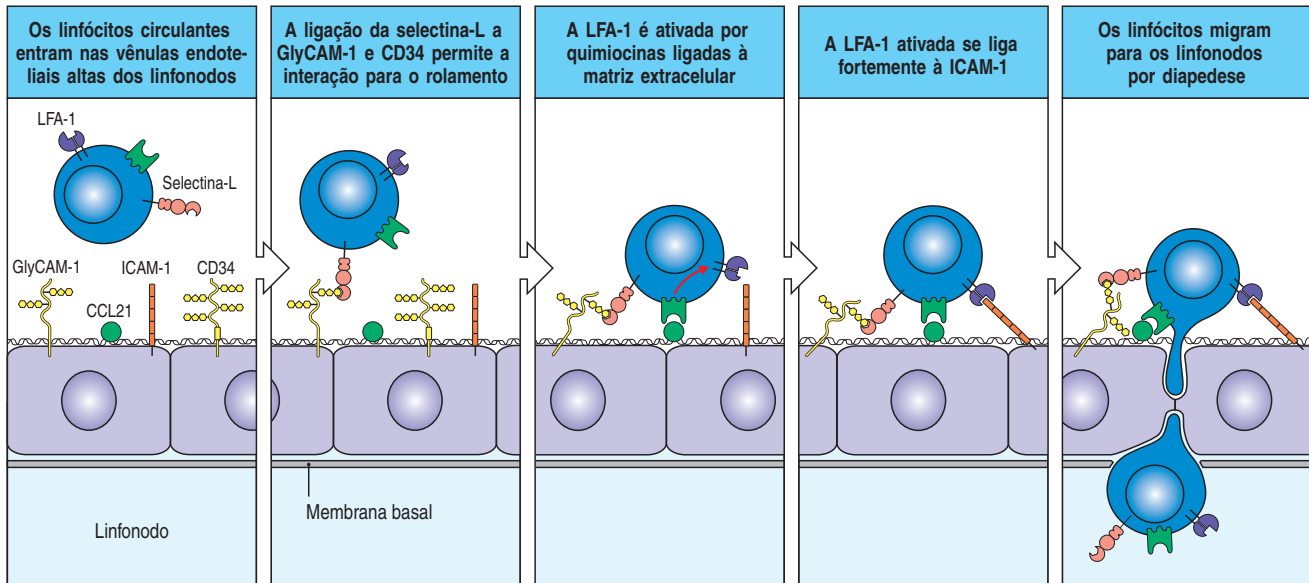


Figura 8.8 Os linfócitos circulantes entram nos tecidos linfoides atravessando a parede das vênulas endoteliais altas. O primeiro passo é a ligação da selectina-L dos linfócitos aos carboidratos sulfatados (sialil-Lewis^x sulfatado) da GlyCAM-1 e CD34 das HEVs. As quimiocinas locais, como a CCL21 ligada a uma matriz de proteoglicano na superfície das HEVs, estimulam os receptores de quimiocinas nas células T levando à ativação da LFA-1. Isso faz com que as células T se liguem fortemente à ICAM-1 da célula endotelial, permitindo sua migração através do endotélio. Como no caso da migração dos neutrófilos (ver Figura 2.49), as metaloproteinases da matriz da superfície dos linfócitos (não apresentada) permite que ele penetre na membrana basal.

tas faz com que a integrina LFA-1 das células T virgens se torne ativada, aumentando sua afinidade para a ICAM-2 e a ICAM-1. A ICAM-2 é expressa constitutivamente em todas as células endoteliais, ao passo que na ausência de inflamação, a ICAM-1 somente é expressa nas células endoteliais altas dos tecidos linfoides periféricos. A mobilidade das integrinas nas células T de membrana também é aumentada pela estimulação das quimiocinas, de modo que as moléculas de integrina migram para a área de contato célula-célula. Isso produz uma ligação mais forte que prende a célula T na superfície da célula endotelial, permitindo que ela entre para o tecido linfóide.

A inter-relação entre as quimiocinas e moléculas de adesão, junto com a arquitetura dos órgãos linfoides periféricos (ver Figuras 1.18-1.20), virtualmente garante o contato de antígenos estranhos com os receptores de células T específicos. Quando as células T virgens chegam à zona de células T por meio das vênulas endoteliais altas, o CCR7 direciona sua migração para a fonte de CCL21, produzida pelas células estromais nas zonas de células T e o **CCL19**, uma segunda quimiocina ligante para o CCR7, a qual é produzida pelas células estromais da zona de células T e em menor quantidade pelas células dendríticas, as quais estão em sua maioria concentradas nas áreas permeadas pelas células T. As células dendríticas maduras também produzem a quimiocina **CCL18 (DC-CK)**, que atrai as células T virgens. Uma vez na zona de células T, as células T virgens inspecionam a superfície das células dendríticas para a presença de complexos peptídeo:MHC. Se elas encontram o seu antígeno e se ligam a ele, elas ficam aprisionadas nos linfonodos. Se elas não são ativadas pelo antígeno, as células T virgens rapidamente deixam os linfonodos (ver Figura 8.2).

As células T saem dos linfonodos por meio dos sinus corticais, os quais levam para os sinus medulares e então para os vasos eferentes linfáticos. O egresso das células T dos órgãos linfoides periféricos envolve a molécula lipídica **esfingosina 1-fosfato (S1P)**. Esta possui propriedades quimiotáticas e de sinalização similar à das quimiocinas, pois os receptores para o S1P são receptores ligados a proteínas G, e a sinalização do S1P ativa a $G\alpha_i$. A S1P é produzida pela fosforilação do lipídeo celular esfingosina e pode ser degradado pela S1P liase ou pela S1P fosfatase. Parece haver um gradiente de concentração de S1P entre os tecidos linfoides e a linfa ou o sangue, de modo que as células T virgens que expressam o receptor S1P são levadas para fora dos tecidos linfoides, de volta para a circulação.

As células T ativadas pelo antígeno nos órgãos linfoides regulam de maneira negativa a expressão dos receptores S1P de várias maneiras e, portanto, não podem responder ao gradiente de S1P nem sair durante este período. Após vários dias de

proliferação, as células T efetoras reexpressam os receptores S1P e são, novamente, capazes de migrar em resposta ao gradiente de S1P. A regulação da saída, tanto dos linfócitos efetores quanto dos linfócitos virgens dos órgãos linfoides periféricos pela S1P, é a base para um novo tipo de imunossupressor, a FTY720. A FTY720 inibe a resposta imune em modelos animais de transplantes e de autoimunidade impedindo que os linfócitos retornem para a circulação, causando uma rápida linfopenia. *In vivo*, a FTY720 torna-se fosforilada e mimetiza a S1P como um antagonista para os receptores S1P. A FTY720 fosforilada pode inibir a saída dos linfócitos por seus efeitos nas células endoteliais, que aumentam a formação das junções ocludentes fechando as saídas, ou pela ativação crônica dos receptores S1P, levando à inativação e à regulação negativa dos receptores.

8-4 As respostas de células T iniciam-se nos órgãos linfoides periféricos por meio das células dendríticas ativadas

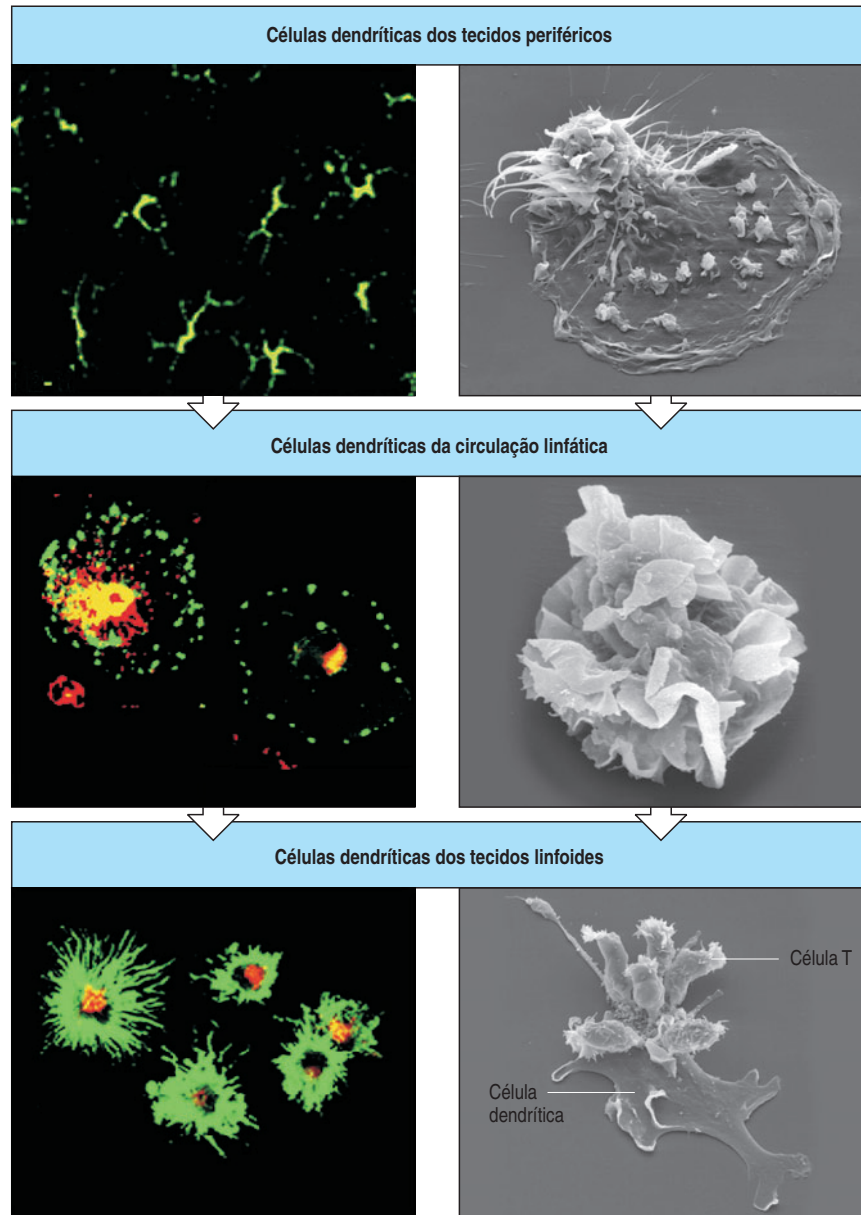
A primeira vez que se demonstrou a importância dos órgãos linfoides periféricos para iniciar a resposta imune adaptativa ocorreu por meio de um experimento genial no qual uma camada de pele foi isolada do organismo, de modo a manter a circulação sanguínea, mas sem drenagem linfática. O antígeno colocado nessa camada não ativou uma resposta de células T, demonstrando que as células T não se sensibilizam somente no tecido infectado. Os patógenos e seus produtos devem, portanto, ser transportados para os tecidos linfoides. Os antígenos introduzidos diretamente na circulação sanguínea são aprisionados pelas células apresentadoras de antígenos no baço. Os patógenos que infectam outros locais, como um corte na pele, são transportados pela linfa e aprisionados nos linfonodos mais próximos ao local da infecção (ver Seção 1-15). Os patógenos que infectam as superfícies das mucosas são transportados diretamente através da mucosa para os tecidos linfoides, como as tonsilas e as placas de Peyer do intestino.

O transporte do antígeno do local de infecção para o tecido linfóide mais próximo é auxiliado ativamente pela resposta imune inata. Uma resposta da imunidade inata é uma reação inflamatória ao local de infecção, que aumenta a taxa de entrada de plasma sanguíneo para o tecido infectado, aumentando a drenagem de fluido extracelular para a linfa, levando consigo o antígeno livre, que é, então, levado até os tecidos linfoides. Mais importante do que a ativação da resposta adaptativa é a indução da maturação das células dendríticas teciduais que aprisionaram antígenos solúveis ou particulados no local da infecção (Figura 8.9). As células dendríticas imaturas residentes nos tecidos podem ser ativadas por meio de seus TLRs, os quais sinalizam a presença dos patógenos (ver Figura 2.16), pelos tecidos danificados, ou por citocinas produzidas durante a resposta inflamatória. As células dendríticas respondem a esses sinais, migrando para os linfonodos e expressando moléculas coestimuladoras que são necessárias, além do antígeno, à ativação das células T virgens. Nos tecidos linfoides, essas células dendríticas maduras apresentam o antígeno para as células T virgens e ativam quaisquer células T específicas para o antígeno, para dividir e maturar em células efetoras que entram novamente na circulação.

Os macrófagos que são encontrados na maioria dos tecidos, incluindo o tecido linfóide, e as células B, as quais estão localizadas principalmente nos tecidos linfoides, podem ser induzidas de maneira similar por meio dos mesmos receptores inespecíficos para o antígeno para expressar moléculas coestimuladoras e atuar como células apresentadoras de antígenos. A distribuição das células dendríticas, dos macrófagos e das células B nos linfonodos está representada de forma esquemática na Figura 8.10. Somente esses três tipos de células expressam as moléculas coestimuladoras necessárias para ativar as células T virgens. Além disso, todas elas expressam essas moléculas apenas quando ativadas durante uma infecção. As células dendríticas podem capturar, processar e apresentar antígenos de todas as fontes, os quais são apresentados principalmente nas áreas de células T, e direcionar a expansão clonal inicial e a diferenciação de maneira esmagadora das células T virgens em

Figura 8.9 Células dendríticas em diferentes

estágios de maturação. Os quadros à esquerda mostram micrografias de fluorescência de células dendríticas coradas para moléculas do MHC de classe II em verde e para proteínas lisossomais em vermelho. Os quadros da direita mostram micrografias eletrônicas de varredura de células dendríticas. As células dendríticas imaturas possuem longas expansões, ou dendritos, dos quais recebem o nome (quadros superiores). O corpo das células é difícil de distinguir, mas elas possuem muitas vesículas endocíticas que coram tanto para o MHC de classe II quanto para os lisossomos. Quando estas duas cores se sobrepõem, temos uma fluorescência em amarelo. As células dendríticas imaturas são ativadas e deixam os tecidos migrando através dos linfáticos em direção aos tecidos linfoides secundários. Durante essa migração, ocorrem mudanças em sua morfologia. As células dendríticas perdem a capacidade de fagocitar antígenos e começam a aparecer as proteínas lisossômicas coradas em vermelho, que são diferentes das moléculas do MHC de classe II coradas em verde (quadro central). As células dendríticas agora possuem muitas pregas de membrana, como mostrado no quadro à direita, o que deu a essas células o seu primeiro nome: células "com véus". Finalmente, nos linfonodos, essas células se tornam células dendríticas maduras que expressam altos níveis de complexos peptídeo:MHC e moléculas coestimuladoras e são potentes ativadoras de células T CD4 e T CD8 virgens. No linfonodo, as células não fazem fagocitose, e a coloração vermelha dos lisossomos é bastante distinta da coloração verde das moléculas do MHC de classe II expressa em grande quantidade em expansões das células dendríticas (quadros inferiores). A micrografia da esquerda mostra a morfologia típica de uma célula dendrítica madura e sua interação com a célula T. (Micrografias fluorescentes cortesia de I. Mellman, P. Pierre e S. Turley. Micrografias eletrônica de varredura cortesia de K. Dittmar.)



células T efetoras. Os macrófagos e as células B se especializam no processamento e na apresentação de patógenos ingeridos ou de antígenos solúveis, respectivamente, e interagem principalmente com células T CD4 efetoras instruídas.

8-5 Há duas classes funcionais distintas de células dendríticas

As células dendríticas são derivadas dos progenitores linfoides e mieloides na medula óssea. Elas saem da medula óssea para migrar através do sangue por todos os tecidos do organismo e também diretamente para os órgãos linfoides periféricos. Pelos menos duas amplas classes de células dendríticas são atualmente reconhecidas: as chamadas **células dendríticas convencionais (cDC)**, referindo-se às células dendríticas que participam mais diretamente na apresentação do antígeno e à ativação das células T virgens, e as **células dendríticas plasmacitoides (pDC)**, uma linhagem distinta que produz grande quantidade de interferon, principalmente em resposta a uma infecção viral, mas não parece ser tão importante para a ativação das células

Figura 8.10 As células apresentadoras de antígeno distribuem-se diferentemente no linfonodo. As células dendríticas são encontradas por todo o córtex do linfonodo nas áreas de célula T. Os macrófagos distribuem-se através de todo o linfonodo, mas são encontrados principalmente nos seios marginais, onde a linfa aferente chega antes de permear todo o tecido linfóide, e também nos cordões medulares, onde

a linfa eferente chega antes de passar pelos eferentes linfáticos em direção ao sangue. As células B são encontradas principalmente nos folículos. Acredita-se que esses três tipos de células apresentadoras de antígeno estão adaptados a apresentar diferentes tipos de patógenos ou produtos de patógenos, mas as células dendríticas maduras são as principais ativadoras de células T virgens.

T virgens (Figura 8.11). Neste livro, todas as menções feitas às células dendríticas se referem às células dendríticas convencionais, a não ser que seja especificado.

As células dendríticas podem ser identificadas pela expressão de moléculas de superfície específicas. As células dendríticas, os macrófagos e os monócitos expressam integrinas de cadeias α diferentes e, portanto, apresentam distintas integrinas β_2 na sua superfície. A integrina predominante dos leucócitos nas células dendríticas convencionais é a $\alpha_x\beta_2$, também conhecida como **CD11c:CD18** ou receptor do complemento-4 (CR4). Essa integrina é um receptor para o produto da clivagem do C3 do complemento, o iC3b, fibrinogênio e ICAM-1. Em camundongos, células dendríticas CD11c positivas podem ser posteriormente divididas em três subpopulações: aquelas que expressam o CD4, que expressam o homodímero CD8 α ou aquelas que não expressam esses receptores. Ainda não está claro se a expressão diferencial desses marcadores tem significância funcional, mas a subpopulação de células dendríticas “CD11c-bright” pode diferir na produção de citocinas, como a IL-12, a qual pode atuar na resposta imune adaptativa subsequente, como veremos. Por outro lado, monócitos e macrófagos expressam baixos níveis de CD11c e expressam predominantemente a integrina $\alpha_M\beta_2$, também denominada **CD11b:CD18** ou **Mac-1**. As células dendríticas plasmacitoides também não expressam altos níveis de CD11c e foram identificadas, no homem, pela expressão de marcadores específicos, como o antígeno de células dendríticas sanguíneas 2 (BDCA-2 *blood dendritic cell antigen 2*), uma lectina tipo C) ou, em camundongos, pela lecitina H semelhante à imunoglobulina ligadora de ácido siálico (Siglec-H), e ambas podem atuar no reconhecimento dos patógenos.

As células dendríticas são encontradas em grande parte do epitélio de superfície e na maioria dos órgãos sólidos, como o coração e os rins. Ali elas apresentam um fenótipo imaturo associado a baixos níveis de proteínas do MHC e de moléculas coestimuladoras B7 (ver Seção 2-10) e assim ainda não estão equipadas para estimular as células T virgens. As células dendríticas imaturas também compartilham com suas semelhantes, os macrófagos, a capacidade de reconhecer e ingerir patógenos por meio de receptores que reconhecem os padrões moleculares associados aos patógenos e são muito ativas na captura do antígeno por fagocitose por meio de receptores como a lectina DEC 205. Outros antígenos extracelulares são capturados de maneira inespecífica por um processo de **macropinocitose**, no qual grandes volumes de fluido circundantes são englobados.

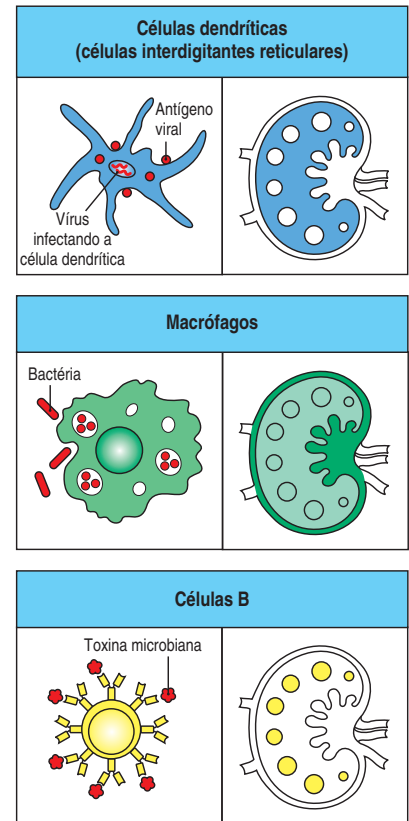
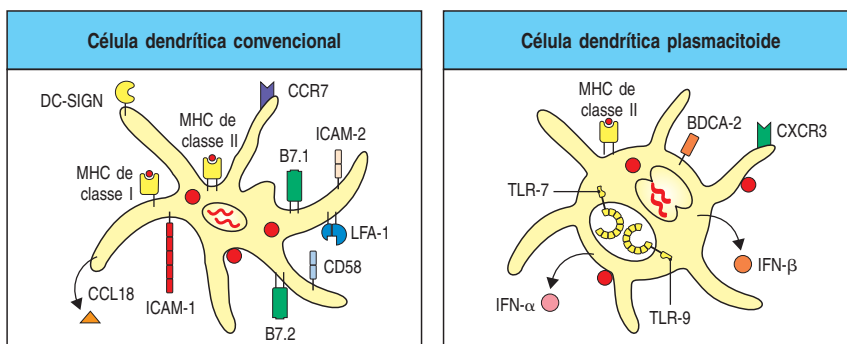


Figura 8.11 Células dendríticas convencionais e plasmacitoides desempenham papéis distintos na resposta imune. As células dendríticas convencionais maduras (quadro à esquerda) estão principalmente relacionadas à ativação das células T virgens. Há várias subpopulações de células dendríticas convencionais, mas todas elas processam antígenos eficientemente, e quando maturam, expressam as proteínas do MHC e moléculas coestimuladoras para instruir as células T virgens. As proteínas de superfície celular expressas pelas células dendríticas maduras estão descritas no texto. As células dendríticas imaturas não possuem muitas moléculas na superfície celular, mas possuem vários receptores de superfície que reconhecem as moléculas dos patógenos, incluindo a maioria dos receptores semelhantes ao Toll (TLRs). As células dendríticas plasmacitoides (quadro à direita) são sentinelas, principalmente para as infecções virais, e secretam grandes quantidades de interferons de classe I. Esta categoria de células dendríticas são menos eficientes na instrução das células T, mas expressam os receptores intracelulares TLR-7 e TLR-9, que detectam infecções virais.



Vias de processamento e apresentação do antígeno pelas células dendríticas					
	Fagocitose mediada pelo receptor	Macropinocitose	Infecção viral	Apresentação cruzada após captura fagocítica ou macropinocítica	Transferência de células dendríticas para células dendríticas locais
Tipo de patógeno apresentado	Bactérias extracelulares	Bactérias extracelulares, antígenos solúveis, partículas virais	Vírus	Vírus	Vírus
Moléculas do MHC carregadas	MHC de classe II	MHC de classe II	MHC de classe I	MHC de classe I	MHC de classe I
Tipo de células T virgens ativadas	Células T CD4	Células T CD4	Células T CD8	Células T CD8	Células T CD8

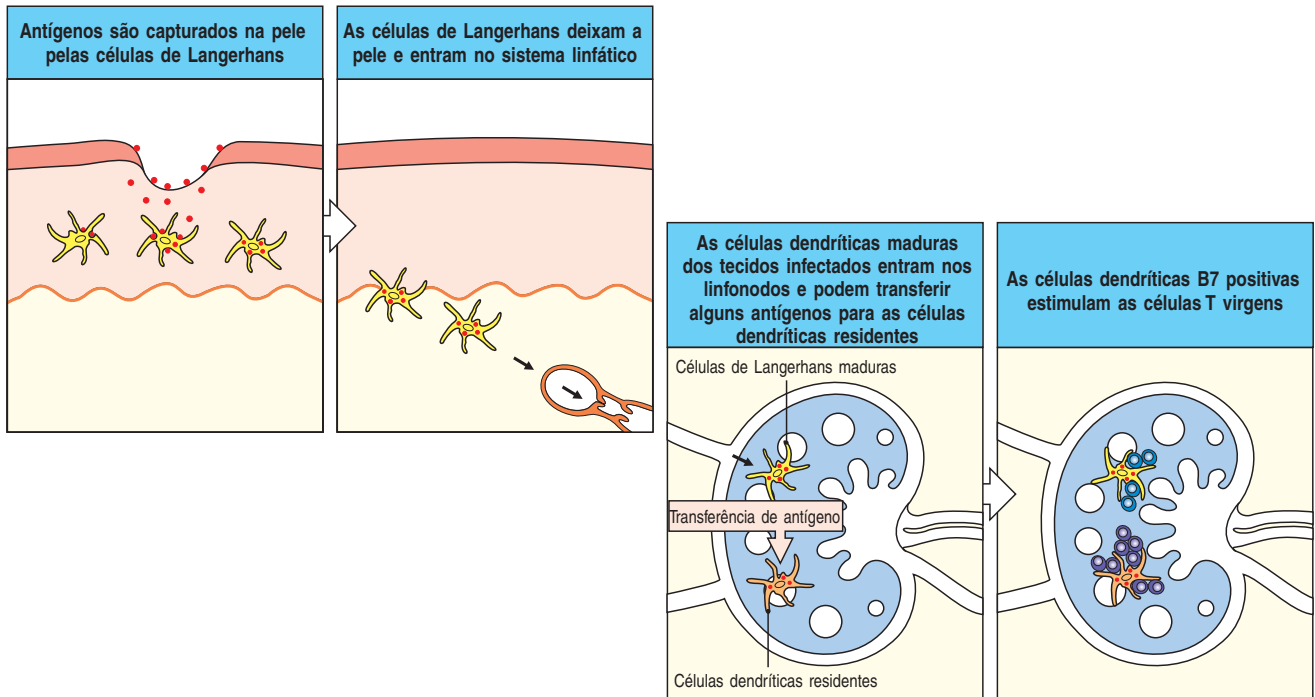
Figura 8.12 Diferentes vias pelas quais as células dendríticas capturam, processam e apresentam os antígenos proteicos. O aprisionamento do antígeno no sistema endocítico, seja por fagocitose mediada por receptor ou por macropinocitose, é considerada a principal via de distribuição do antígeno para as moléculas do MHC de classe II para apresentação para às células T CD4 (dois primeiros quadros). Acredita-se que a produção de antígenos no citosol, por exemplo, como resultado de uma infecção viral, seja a principal via de distribuição do antígeno para as moléculas do MHC de classe I para apresentação às células T CD8 (terceiro quadro). É possível, entretanto, que os antígenos endógenos sejam aprisionados na via endocítica para serem levados ao citosol para eventual distribuição para as moléculas do MHC de classe I para apresentação às células T CD8, um processo denominado apresentação cruzada (quarto quadro). Finalmente, os antígenos parecem ser transmitidos de uma célula dendrítica a outra para apresentação às células T CD8, embora os detalhes dessa via ainda não estejam bem esclarecidos (quinto quadro).

8-6 As células dendríticas processam antígenos de uma ampla gama de patógenos

Os vários mecanismos de captura de material extracelular permitem que as células dendríticas apresentem os antígenos de qualquer tipo de patógeno (Figura 8.12). O primeiro mecanismo dá-se por meio dos receptores fagocíticos, como o receptor de manose e o DEC 205. Esses receptores reconhecem uma ampla variedade de bactérias e vírus. Os antígenos capturados dessa maneira entram na via endocítica, onde podem ser processados e apresentados às moléculas do MHC de classe II (ver Capítulo 5) para serem reconhecidos pelas células T CD4. Alguns microrganismos evoluíram para escapar do reconhecimento pelos receptores fagocíticos (ver Capítulo 2), mas esses patógenos podem ser capturados por células dendríticas por macropinocitose e entrar na via endocítica dessa maneira (ver Figura 8.12).

Uma segunda via é a entrada diretamente no citosol, por exemplo, por meio de uma infecção viral. As células dendríticas são particularmente importantes na estimulação das respostas de células T aos vírus, os quais falham na indução da atividade coestimuladora em outros tipos de células apresentadoras de antígenos. As células dendríticas são suscetíveis à infecção por um grande número de vírus, os quais entram nas células se ligando às proteínas de superfície celular que atuam como receptores de entrada para os vírus. Esses vírus entram no citoplasma das células dendríticas e sintetizam suas proteínas usando a maquinária de síntese de proteínas das células dendríticas, levando as proteínas virais para processamento nos proteossomos e apresentação dos peptídeos virais ligados a moléculas do MHC de classe I na superfície, como em qualquer outro tipo de célula infectada por vírus (ver Capítulo 5). Isso permite que as células dendríticas apresentem o antígeno e ativem as células T CD8 virgens, cujos receptores de células T reconhecem o antígeno apresentado pelas moléculas do MHC de classe I. As células T CD8 efectoras são células citotóxicas que podem reconhecer e matar as células infectadas por vírus.

A captura de partículas virais extracelulares por fagocitose ou macropinocitose para a via endocítica também pode resultar na apresentação de peptídeos virais ligados à molécula do MHC de classe I, um fenômeno conhecido como apresentação cruzada. Isso porque o processamento do antígeno ocorre por meio de uma via alternativa, a via endocítica comum, como descrito na Seção 5-4. Por meio dessa via, os vírus que não são capazes de infectar as células dendríticas ainda podem estimular respostas antivirais eficazes pelas células T CD8. Assim, qualquer infecção viral pode levar à geração de células T CD8 efectoras citotóxicas. Além disso, os peptídeos virais apresentados nas células dendríticas pelas moléculas



do MHC de classe II ativarão as células T CD4, as quais ativarão a produção de células T CD4 efectoras, que estimularão a produção de anticorpos antivirais pelas células B, e a produção de citocinas, que intensificarão a resposta imune.

Em alguns casos, em infecções com o herpes simples ou com o vírus da influenza, as células dendríticas que migram dos tecidos periféricos para os linfonodos podem não ser as mesmas células que finalmente irão apresentar o antígeno para as células T virgens. Na infecção pelo herpes simples, por exemplo, células dendríticas imaturas residentes na pele, denominadas células de Langerhans, capturam o antígeno na pele e transportam-no para os linfonodos drenantes (Figura 8.13). Ali, alguns antígenos são transferidos para uma subpopulação de células dendríticas CD8 positivas residentes nos linfonodos, as quais parecem ser as células dendríticas dominantes responsáveis pela ativação das células T CD8 virgens para desenvolverem-se em células T citotóxicas antivirais nesta doença. Isso significa que os antígenos dos vírus que infectam, mas que matam rapidamente as células dendríticas, ainda podem ser apresentados por células dendríticas não-infectadas que capturaram o antígeno por apresentação cruzada e foram ativadas por meio de seus TLRs e suas quimiocinas.

As células de Langerhans são típicas células dendríticas convencionais imaturas. Elas são ativamente fagocíticas e contêm grandes grânulos conhecidos como grânulos de Birbeck. Esses são compartimentos de recirculação endossomal formados onde se acumula a langerina – uma lectina transmembrana com especificidade ligadora de manose. Na presença de uma infecção na pele, as células de Langerhans irão capturar o antígeno patogênico por qualquer uma das vias mencionadas. O encontro com o patógeno também ativa a sua migração para os linfonodos regionais (ver Figura 8.13). Ali elas perdem rapidamente a capacidade de capturar o antígeno, mas aumentam brevemente a síntese de moléculas do MHC. Na chegada aos linfonodos, elas também expressam as moléculas coestimuladoras B7 e um grande número de moléculas de adesão que permitem que elas interajam com as células T específicas para o antígeno. Dessa maneira, as células de Langerhans capturam os antígenos dos patógenos invasores e se diferenciam em células dendríticas maduras que são capazes de apresentar esses antígenos e ativar as células T.

Acredita-se que as células dendríticas apresentem antígenos de fungos e parasitas, bem como de vírus e bactérias. Por exemplo, as células dendríticas imaturas resi-

Figura 8.13 As células de Langerhans capturaram o antígeno na pele, migram para os órgãos linfoides periféricos e apresentam os antígenos estranhos para células T. As células de Langerhans (amarelo) são células dendríticas imaturas. Elas ingerem o antígeno de várias maneiras, mas não possuem atividade coestimuladora (primeiro quadro). Na presença de infecção, elas capturam o antígeno localmente na pele e migram para os linfonodos. Lá elas diferenciam-se em células dendríticas que não podem mais ingerir antígeno, mas agora possuem atividade coestimuladora. Agora elas podem instruir as células T CD4 e CD8 virgens. No caso de algumas infecções virais, como pelo herpes simples, algumas células dendríticas que chegam dos locais de infecção são capazes de transferir os antígenos para as células dendríticas residentes (laranja) nos linfonodos (terceiro quadro) para apresentação de antígenos restritos ao MHC de classe I para as células T CD8 virgens (quarto quadro).

dentos no baço são capacitadas para avaliar os antígenos de agentes infecciosos, como os parasitas da malária que estão presentes no sangue e induzem uma forte imunidade de células T para esses agentes após receberem um estímulo derivado do patógeno para maturarem. As células dendríticas também apresentam aloantígenos derivados de órgãos transplantados, ativando a rejeição do enxerto (ver Capítulo 14), e apresentam os antígenos proteicos do ambiente, ativando a sensibilização que resulta em alergia (ver Capítulo 13). Em princípio, qualquer antígeno não-próprio será imunogênico se for capturado e subsequentemente apresentado por uma célula dendrítica ativada. A fisiologia normal das células dendríticas é para migrar, e isto é ainda aumentado pelo estímulo, como o transplante, que ativa o revestimento dos linfáticos. Esta é razão pela qual as células dendríticas são tão potentes estimulando as reações contra os tecidos transplantados.

8-7 A sinalização dos TLRs induzidas pelos patógenos nas células dendríticas maduras induz sua migração para os órgãos linfoides e intensifica o processamento do antígeno

Veremos as etapas da maturação das células dendríticas em mais detalhes. O conjunto da sinalização dos TLR e os sinais recebidos de quimiocinas, atuando de maneira ainda não muito bem compreendida, convertem as células dendríticas imaturas residentes nos tecidos periféricos em células dendríticas maduras que chegam aos tecidos linfoides. Quando ocorre uma infecção, as células dendríticas reconhecem as moléculas dos patógenos, como os lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos, ou resíduos de manose por meio dos receptores, como os TLRs e DEC 205, e isso inicia sua ativação (Figura 8.14, quadro superior). Esses sinais são extremamente importantes na determinação do início da resposta imune adaptativa. Vários membros da família TLR são expressos nas células dendríticas dos tecidos e acredita-se que estejam envolvidos na detecção e na sinalização da presença de várias classes de patógenos (ver Figura 2.16). No homem, as células dendríticas convencionais expressam todos os TLRs conhecidos, exceto o TLR-9, o qual, entretanto, é expresso por células dendríticas plasmacitoides juntamente com o TLR-1 e o TLR-7 e outros TLRs em menor grau. Outros receptores que podem ligar-se aos patógenos, como os receptores do complemento, ou os receptores fagocíticos, como o receptor de manose, podem contribuir para a ativação das células dendríticas, bem como para a fagocitose.

A sinalização do TLR resulta em uma alteração significativa na expressão dos receptores de quimiocinas expressos pelas células dendríticas, que facilitam sua entrada para os tecidos linfoides periféricos (Figura 8.14, segundo quadro). Essa mudança no comportamento das células dendríticas é frequentemente denomi-

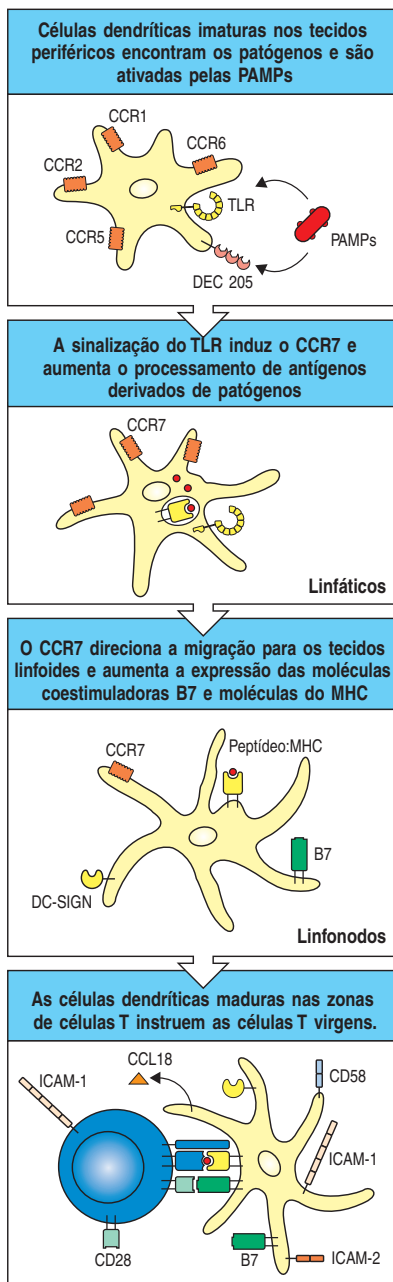


Figura 8.14 Células dendríticas convencionais possuem pelo menos duas maneiras definidas de maturação para tornarem-se potentes células apresentadoras de antígenos nos tecidos linfoides periféricos. As células dendríticas imaturas originam-se dos progenitores da medula óssea e migram pela circulação sanguínea para a maioria dos tecidos, incluindo sua entrada direta nos tecidos linfoides periféricos. A sua entrada em determinado tecido baseia-se em determinados receptores que elas expressam: CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CXCR1 e CXCR2 (nem todos estão apresentados para simplificar). As células dendríticas imaturas nos tecidos são altamente fagocíticas por meio de receptores como o DEC205 e são ativamente macropinocíticas, mas elas não expressam moléculas coestimuladoras. Elas possuem a maioria dos diferentes tipos de receptores semelhantes ao Toll (TLRs) (ver no texto). Nos locais de infecção, as células dendríticas imaturas são expostas aos patógenos levando à ativação de seus TLRs (quadro superior). A

sinalização dos TLRs licencia as células dendríticas que iniciem a maturação, a qual envolve a indução do receptor de quimiocina CCR7. A sinalização por meio do TLR também aumenta o processamento de antígenos capturados nos fagossomos (segundo quadro). As células dendríticas que expressam o CCR7 são sensíveis ao CCL19 e CCL21, os quais as direcionam para os linfonodos drenantes. O CCL19 e o CCL21 fornecem mais sinais de maturação que resultam em altos níveis de moléculas coestimuladoras B7 e moléculas do MHC. Elas também expressam altos níveis de moléculas de adesão específicas de células dendríticas à DC-SIGN (terceiro quadro). Nos linfonodos drenantes, as células dendríticas convencionais maduras tornam-se poderosas ativadoras de células T virgens, mas não são mais capazes de realizar a fagocitose. Elas expressam as moléculas B7.1, B7.2, MHC de classe I e MHC de classe II, bem como altos níveis das moléculas de adesão ICAM-1, ICAM-2, LFA-1, DC-SIGN e CD58 (quadro inferior).

nada **licenciamento**, pois agora as células se comprometeram com um programa de diferenciação que irá capacitá-las para ativar as células T. A sinalização do TLR induz a expressão do receptor CCR7, o qual torna a célula dendrítica ativada sensível à quimiocina CCL21 produzida pelos tecidos linfoides e induz sua migração por meio dos vasos linfáticos e para os tecidos linfoides. Enquanto as células T têm de cruzar a parede das vênulas endoteliais altas para deixar a corrente sanguínea e chegar às zonas de células T, as células dendríticas entram pelos aferentes linfáticos e migram dos sinus marginais diretamente para as zonas de células T.

As proteínas derivadas dos patógenos que entram nas células dendríticas por meio de fagocitose são processadas no compartimento endocítico para apresentação por meio das moléculas do MHC de classe II (ver Figura 8.14, segundo quadro). Recentemente foi reconhecido que a eficiência do processamento do antígeno no compartimento endocítico é muito aumentada pelos sinais emitidos pelos TLRs. Isto foi demonstrado por experimentos nos quais a produção de complexos peptídeo:MHC pode ser seguido nas partículas fagocitadas contendo proteína antigênica específica e/ou ligantes TLR. Os fagossomas nos quais as proteínas antigênicas estavam colocalizadas na partícula com o ligantes TLR, como o LPS bacteriano, produziram eficientemente complexos peptídeo:MHC específicos, ao passo que na ausência de colocalização do ligante TLR havia pouco ou mesmo nenhum complexo peptídeo:MHC. Este parece ser um mecanismo de ligação da sinalização do TLR de um fagossoma para o processamento do antígeno e carregamento do peptídeo:MHC no mesmo fagossoma, permitindo que a célula dendrítica classifique as várias fontes de antígenos entre aqueles que representam os próprios e aqueles não-próprios. Este mecanismo preferencialmente fornece peptídeos derivados de patógenos em um conjunto de complexos peptídeo:MHC que são transportados para a superfície das células dendríticas onde podem ser apresentados às células T virgens no contexto da coestimulação.

Além de induzir a migração para os tecidos linfoides, acredita-se que a sinalização do CCL21 por meio do CCR7 contribua para as mudanças posteriores de maturação que ocorrem nas células dendríticas, de modo que quando elas chegam nas zonas de células T dos órgãos linfoides, elas apresentem um fenótipo completamente diferente (Figura 8.14, terceiro quadro). Como células dendríticas nos tecidos linfoides, elas não são mais capazes de englobar antígenos por fagocitose ou macropinocitose. Agora elas expressam altos níveis de moléculas do MHC de classe I e de classe II, o que permite que elas apresentem peptídeos do patógeno de maneira estável, já capturados e processados. Igualmente importante, neste período, elas apresentam altos níveis de moléculas coestimuladoras B7 em sua superfície. Há duas glicoproteínas transmembrana estruturalmente relacionadas denominadas B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86), as quais emitem os sinais coestimuladores pela interação com os receptores das células T virgens. As células dendríticas maduras também expressam altos níveis de moléculas de adesão, incluindo a DC-SIGN, e secretam a quimiocina CCL18, que atrai especificamente as células T virgens. Juntas, essas propriedades permitem que as células dendríticas estimulem uma forte resposta nas células T virgens (Figura 8.14, quadro inferior).

Apesar dessa apresentação intensificada de antígenos derivado dos patógenos, as células dendríticas maduras também apresentam alguns peptídeos próprios, os quais podem ser um problema para a manutenção da autotolerância. Entretanto, no timo, o repertório de células T com os receptores que reconhecem os peptídeos próprios apresentados pelas células dendríticas é eliminado (ver Capítulo 7), evitando, assim, as respostas de células T contra antígenos próprios únicos. Além disso, as células dendríticas dos tecidos que chegam ao fim da vida nos tecidos sem terem sido ativadas por uma infecção também passam pelos vasos linfáticos em direção aos tecidos linfoides locais. Elas apresentam os complexos peptídeos próprios:MHC em sua superfície, derivados da degradação de suas próprias proteínas em proteínas dos tecidos presentes no fluido extracelular. Devido ao fato de que essas células não expressam as moléculas coestimuladoras adequadas, elas

não possuem a mesma capacidade de ativar as células T virgens como as células dendríticas maduras ativadas. Embora os detalhes ainda não estejam bem definidos, acredita-se que ao invés de as células dendríticas imaturas e não-licenciadas apresentarem peptídeos próprios, elas induzem um estado de não-responsividade nas células T virgens a esses antígenos.

Acredita-se que a degradação de patógenos intracelulares revele componentes dos patógenos, que não peptídeos, que desencadeiam a ativação das células dendríticas. Por exemplo, DNA viral ou bacteriano contendo motivos dinucleotídeos CpG não-metilados induzem a rápida ativação das células dendríticas plasmacitoides, provavelmente como consequência do reconhecimento do DNA pelo TLR-9, o qual está presente nas vesículas intracelulares (ver Figura 2.17). A exposição ao DNA bacteriano ativa as vias de sinalização do NFκB e da proteína quinase ativada por mitógeno (quinase MAP) (ver Figura 6.35), levando à produção de citocinas como IL-6, IL-12, IL-18, interferon-α (IFN-α) e interferon-γ (IFN-γ) pelas células dendríticas. Por sua vez, as citocinas atuam nas células dendríticas, aumentando a expressão das moléculas coestimuladoras. As proteínas de choque de calor são outros constituintes internos bacterianos que podem ativar a função de apresentação de antígenos das células dendríticas. Acredita-se que alguns vírus sejam reconhecidos pelos TLRs do interior das células dendríticas como consequência da produção de RNA de dupla fita durante sua replicação. Como discutido na Seção 2-29, a infecção viral também induz a produção de IFN-α e IFN-β por todos os tipos de células infectadas. Esses dois tipos de interferon podem ativar ainda mais as células dendríticas, aumentando a expressão de moléculas coestimuladoras.

Acredita-se que a indução da atividade coestimuladora nas células apresentadoras de antígenos pelos constituintes microbianos permite que o sistema imune faça uma distinção entre os antígenos derivados de agentes infecciosos daqueles associados com proteínas inócuas, incluindo as proteínas próprias. Além disso, muitas proteínas estranhas não induzem uma resposta imune quando injetadas isoladamente, provavelmente porque elas não são capazes de induzir a atividade coestimuladora nas células apresentadoras de antígenos. Entretanto, quando tais proteínas são misturadas com bactérias, elas tornam-se imunogênicas, porque as bactérias induzem a atividade coestimuladora essencial nas células que ingerem a proteína. As bactérias usadas desta maneira são conhecidas como adjuvantes (ver Apêndice I, Seção A-4). Veremos no Capítulo 14 como as proteínas próprias misturadas com adjuvantes bacterianos podem induzir uma doença autoimune, ilustrando a importância crucial da regulação da atividade coestimuladora na discriminação do próprio e do não-próprio.

8-8 As células dendríticas plasmacitoides detectam infecções virais e produzem citocinas pró-inflamatórias e interferons do tipo I em abundância

As células dendríticas convencionais discutidas nas seções anteriores estão comprometidas, principalmente com a atividade das células T virgens. A linhagem de células dendríticas plasmacitoides desempenha um importante papel adjuvante na modificação da resposta imune, principalmente contra os vírus. Essas células dendríticas expressam o CXCR3, um receptor para as quimiocinas CXCL9, CXCL10 e CXCL11, os quais são induzidos nos tecidos linfóides pela citocina IFN-γ. Então, as células dendríticas plasmacitoides migram do sangue para os linfonodos onde está ocorrendo uma resposta inflamatória contra um patógeno. As células dendríticas plasmacitoides humanas foram inicialmente reconhecidas como uma rara população de células no sangue periférico que produz grande quantidade de interferon do tipo I (IFN-α e IFN-β) em resposta aos vírus. Tais células, também denominadas **células produtoras de interferon** (IPCs *interferon-producing cells*), não possuem as proteínas marcadoras de superfície que as identificam como células T, células B, monócitos ou NK, mas expressam moléculas do MHC de classe II, sugerindo uma origem linfóide. Eventualmente, foram identificados marcadores específicos, como

o BDCA-2 e o Siglec-H (ver Seção 8-5), os quais distinguem, respectivamente, células plasmacitoides humanas e de camundongos de outras populações de leucócitos.

As células dendríticas plasmacitoides expressam um subgrupo de TLRs, principalmente o TLR-7 e o TLR-9. Esses TLRs estão localizados nos compartimentos endossômicos e conferem sensibilidade aos RNAs virais de fita simples e aos resíduos CpG não-metilados presentes no genoma de muitos vírus de DNA. A exigência do TLR-9 para perceber uma infecção causada por vírus de DNA já foi demonstrada, por exemplo, pela incapacidade das células dendríticas plasmacitoides deficientes de TLR-9 em produzir interferon do tipo I em resposta à infecção pelo vírus herpes simples. Acredita-se que alguns dos marcadores específicos dessas células, como o Siglec-H, esteja envolvido na captura e na apresentação dos vírus ou outros patógenos para os TLR-s intracelulares. Além disso, as células dendríticas plasmacitoides humanas e de camundongos podem produzir a citocina pró-inflamatória IL-12, embora a quantidade seja bem menor daquela produzida pelas células dendríticas convencionais. Como vimos na Seção 2-29, os interferons do tipo I estimulam uma rápida resposta antiviral em células somáticas não-infectadas. Esses interferons também possuem um efeito na promoção do desenvolvimento e maturação das células dendríticas a partir dos monócitos sanguíneos. As células dendríticas plasmacitoides expressam poucas moléculas do MHC de classe II e moléculas co-estimuladoras em sua superfície e processam o antígeno com menor eficiência quando comparadas às células dendríticas convencionais. Por essas razões, as células dendríticas plasmacitoides não são tão eficazes na promoção da proliferação de células T antígeno-específicas virgens e acredita-se que não sejam importantes para iniciarem diretamente as respostas imunes de células T.

Entretanto, elas podem atuar como auxiliares para apresentação de antígenos pelas células dendríticas convencionais. Essa cooperação entre as células dendríticas convencionais e plasmacitoides foi revelada em muitos estudos com camundongos infectados com a bactéria intracelular *Listeria monocytogenes*. Normalmente, a estimulação com a bactéria ou com o ligante sintético TLR-9 contendo CpG induz as células dendríticas convencionais a produzirem rapidamente uma determinada quantidade de citocina IL-15 seguida da manutenção da produção de IL-12. A IL-12 produzida pelas células dendríticas convencionais é importante no direcionamento de um determinado tipo de resposta de células T CD4 eficaz contra essa bactéria, como veremos. Quando a IL-15 ou as células dendríticas plasmacitoides são eliminadas, a produção de IL-12 pelas células dendríticas convencionais fica reduzida, e o camundongo torna-se suscetível à *Listeria*. Parece que a IL-15 produzida como resultado da estimulação do TLR atua de maneira autócrina induzindo a expressão da proteína transmembrana **CD40** nas células dendríticas convencionais. Ao mesmo tempo, a sinalização por meio do TLR-9 induz a expressão da proteína transmembrana **ligante CD40** (CD40L ou CD154, assim chamado devido ao fato de ligar-se ao CD40) nas células dendríticas plasmacitoides. Isso permite que as células dendríticas plasmacitoides atuem a sinalização por meio do CD40 nas células dendríticas convencionais, as quais têm a capacidade de manter a produção de IL-12.

8-9 Os macrófagos são células de varredura que podem ser induzidas por patógenos para apresentar os antígenos estranhos às células T virgens

Os dois outros tipos celulares que podem atuar como células apresentadoras de antígenos às células T virgens são os macrófagos e as células B. Como vimos no Capítulo 2, muitos dos microrganismos que penetram no hospedeiro são ingeridos e destruídos pelos fagócitos que proporcionam uma primeira linha de defesa inata e antígeno não-específica contra as infecções. Entretanto, os patógenos desenvolveram muitos mecanismos para evitar sua eliminação pelos mecanismos de imunidade inata. Um desses mecanismos é resistir à morte pelos fagócitos. Os macrófagos que se tenham ligado e ingerido microrganismos, mas que não tenham sido capazes de eliminá-los, contribuem para a resposta imune adaptativa atuando como

células apresentadoras de antígeno. Como veremos mais adiante neste capítulo, a resposta imune adaptativa, por sua vez, é capaz de estimular a capacidade microbicida e fagocítica dessas células de maneira que elas possam matar o patógeno.

Além de encontrarem-se nos tecidos, os macrófagos também são encontrados nos órgãos linfoides (ver Figura 8.10). Eles estão presentes em muitas áreas de linfonodos, principalmente nos seios marginais, onde os aferentes entram no tecido linfóide, e nos cordões medulares, onde a linfa eferente é coletada antes de seguir para a circulação (ver Figura 1.18). Ali, sua principal função é ingerir os microrganismos e os antígenos particulados, impedindo que eles entrem na circulação. Embora os macrófagos processem os microrganismos e antígenos ingeridos e apresentem os peptídeos antigênicos em sua superfície em conjunto com suas moléculas coestimuladoras, acredita-se que sua principal função nos tecidos linfóides seja a de varredura e eliminação dos patógenos e de linfócitos apoptóticos.

Os macrófagos em repouso possuem poucas, ou nenhuma, molécula do MHC de classe II em sua superfície e também não expressam B7. A expressão simultânea de moléculas do MHC de classe II e B7 são induzidas pela ingestão de microrganismos e pelo reconhecimento de seus padrões moleculares estranhos. Os macrófagos, como as células dendríticas dos tecidos, possuem uma variedade de receptores que reconhecem componentes da superfície dos microrganismos, incluindo o receptor de manose, o receptor de varredura, os receptores para o complemento e vários TLRs (ver Capítulo 2). Esses receptores estão envolvidos na ingestão de microrganismos por fagocitose e na sinalização para a secreção de citocinas pró-inflamatórias que promovem o recrutamento e a ativação de mais fagócitos. Além disso, esses receptores podem ter o mesmo papel que os receptores encontrados em células dendríticas teciduais, permitindo que os macrófagos atuem como células apresentadoras de antígenos. Uma vez que os microrganismos se ligam aos receptores, são ingeridos e degradados nos fagossomas e fagolisossomas, gerando peptídeos que podem ser apresentados por moléculas do MHC de classe II. Ao mesmo tempo, os receptores que reconhecem esses microrganismos transmitem um sinal que induz a expressão das moléculas do MHC de classe II e B7.

Os macrófagos estão continuamente varrendo células mortas ou células que estão morrendo, as quais são fontes ricas em antígenos próprios, de modo que é especialmente importante que os macrófagos não sejam capazes de ativar células T na ausência de infecção microbiana. As células de Kupffer dos sinusóides hepáticos e os macrófagos da polpa vermelha esplênica, em particular, removem do sangue a cada dia um grande número de células que morrem. As células de Kupffer expressam poucas moléculas do MHC de classe II e não expressam o TLR-4, o receptor que sinaliza a presença de LPS bacteriano. Assim, embora gerem grande quantidade de peptídeos próprios em seus endossomas, esses macrófagos não parecem evocar uma resposta autoimune.

Até o momento, há poucas evidências de que os macrófagos iniciem a imunidade de células T, de modo que é provável que a expressão de moléculas coestimuladoras seja mais importante para a expansão das respostas primárias e secundárias já iniciadas pelas células dendríticas. Pode ser considerado importante para as células T efectoras ou de memória que entram nos locais de infecção.

8-10 As células B são altamente eficientes na apresentação de antígenos que se ligam às suas imunoglobulinas de superfície

Os macrófagos não podem ingerir com eficiência antígenos solúveis. Em contraste, as células B são adaptadas à ligação de moléculas solúveis específicas por meio de suas imunoglobulinas de superfície e irão internalizar as moléculas ligadas por endocitose mediada por receptor. Se o antígeno contém um componente proteico, a célula B processará a proteína internalizada em fragmentos peptídicos e apresentará os fragmentos peptídicos como complexos peptídeo:MHC de classe

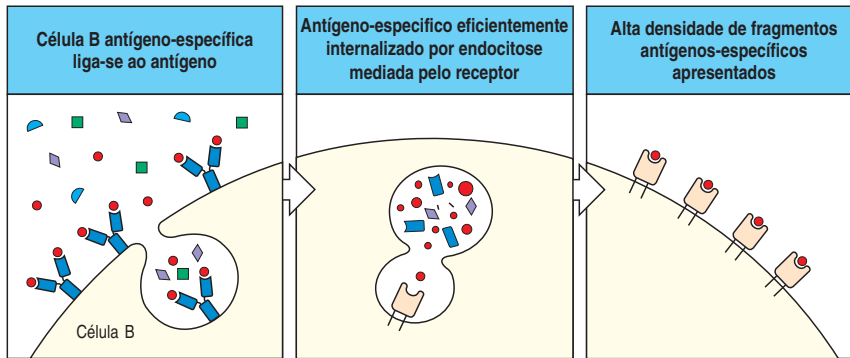


Figura 8.15 Células B podem usar sua imunoglobulina de superfície para apresentar antígeno de forma muito eficiente para células T. A imunoglobulina de superfície permite às células B ligarem-se e internalizarem antígeno específico de forma muito eficiente, especialmente se o antígeno está presente como uma proteína solúvel, como é o caso da maioria das toxinas. O antígeno internalizado é processado em vesículas intracelulares, onde se liga a moléculas do MHC de classe II. As vesículas são transportadas para a superfície celular, onde os complexos do MHC de classe II:peptídeo estranho podem ser reconhecidos por células T. Quando o antígeno proteico não é específico para o receptor de célula B, sua internalização é ineficiente, e apenas uns poucos fragmentos dessas proteínas são subsequentemente apresentados na superfície da célula B (não-mostrado).

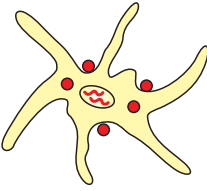
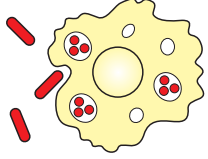
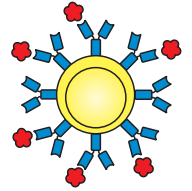
II. Esse mecanismo de ingestão do antígeno é muito eficiente, concentrando o antígeno específico na via endocítica. As células B expressam constitutivamente altos níveis de moléculas do MHC de classe II, e, assim, altos níveis de complexos peptídeo:MHC de classe II específicos são formados na superfície das células B (Figura 8.15). Essa via de apresentação de antígeno permite que as células B sejam alvos para as células T CD4 antígeno-específicas, induzindo sua diferenciação, como veremos no Capítulo 9.

As células B não expressam constitutivamente atividade coestimuladora, mas, como as células dendríticas e os macrófagos, elas podem ser induzidas por vários constituintes microbianos para expressar as moléculas B7. De fato, a B7.1 foi identificada inicialmente como uma molécula expressa em células B ativadas por LPS, e a B7.2 predominantemente expressa por células B *in vivo*. Essas observações ajudaram a explicar por que é essencial a coinjeção de adjuvantes bacterianos para produzir uma resposta imune às proteínas solúveis, como a ovalbumina, a lisozima de ovo de galinha e o citocromo c, que podem necessitar das células B como células apresentadoras de antígeno. O fato também explica por que, embora as células B apresentem proteínas solúveis com eficiência, é improvável que possam induzir uma resposta imune contra proteínas solúveis próprias na ausência de infecção.

Embora muito do que sabemos sobre o sistema imune em geral, e sobre a resposta de células T em particular, tenha sido proveniente de observações do estudo da resposta imune contra proteínas imunogênicas solúveis apresentadas pelas células B, não está clara a importância das células B na indução de células T virgens nas respostas imunes naturais. Antígenos proteicos solúveis não são abundantes durante infecções naturais. A maioria dos antígenos naturais, como bactérias e vírus, é particulada, ao passo que toxinas bacterianas agem pela ligação às superfícies celulares e, assim, estão presentes em baixas concentrações em solução. Entretanto, há alguns imunógenos naturais que penetram no organismo como moléculas solúveis, como, por exemplo, as toxinas de insetos, anticoagulantes que são injetados pelos insetos que sugam sangue, veneno de cobra e muitos alérgenos. Entretanto, as células dendríticas dos tecidos poderiam também ser responsáveis pela ativação de células T virgens que reconhecem esses antígenos, pois eles podem ser capturados por macropinocitose. Embora as células dendríticas dos tecidos não possam concentrar esses antígenos da mesma maneira que as células B antígeno-específicas, elas podem encontrar mais facilmente as células T virgens com a especificidade antígeno apropriada, limitando o número de células B específicas. As chances de uma célula B encontrar uma célula T que possa reconhecer antígenos peptídicos que ela expressa são grandemente aumentadas, pois essa célula T virgem que é retida nos tecidos linfóides encontra esses antígenos na superfície de células dendríticas.

A Figura 8.16 compara os três tipos de células apresentadoras de antígenos. Em cada um desses tipos celulares, a expressão da atividade coestimuladora é controlada, de modo a provocar as respostas contra os patógenos evitando a imunização contra o próprio.

Figura 8.16 As propriedades das diferentes células apresentadoras de antígeno. As células dendríticas, os macrófagos e as células B são os principais tipos celulares envolvidos na apresentação de antígenos estranhos para células T virgens. Essas células diferem nos seus meios de internalização de antígeno, expressão do MHC de classe II, expressão de coestimuladores, o tipo de antígeno apresentado eficientemente, suas localizações no corpo e suas moléculas de adesão (não mostrado).

	Células dendríticas	Macrófagos	Células B
			
Aquisição de antígeno	+++ Macropinocitose e fagocitose por células dendríticas teciduais, infecção viral	Fagocitose	Receptor antígeno-específico (Ig) ++++
Expressão do MHC	Baixa nas células dendríticas teciduais, alta nas células dendríticas dos tecidos linfoides	Induzível por bactérias e citocinas – para +++	Constitutiva; aumenta com a ativação +++ para ++++
Fornecimento de coestímulo	Constitutiva por células dendríticas linfoides não-fagocíticas maduras	Induzível – para +++	Induzível – para +++
Antígeno apresentado	Peptídeos, antígenos virais, alérgenos	Antígenos particulados e patógenos intra e extracelulares	Antígenos solúveis, toxinas, vírus
Localização	Ubíqua pelo corpo	Tecido linfóide, tecido conjuntivo, cavidades corporais	Tecido linfóide, sangue periférico

Resumo

Uma resposta imune adaptativa é produzida quando uma célula T faz contato com uma célula apresentadora de antígeno ativada madura nos órgãos linfoides periféricos. Para assegurar que as raras células T antígeno-específicas vasculhem o organismo eficientemente para a presença de células apresentadoras de antígenos com patógenos raros, as células T recirculam continuamente pelos órgãos linfoides amostrando os antígenos de vários locais de infecção levados pelas células apresentadoras de antígenos. A migração das células T virgens para os órgãos linfoides é guiada pelo receptor de quimiocina, o CCR7, o qual se liga à quimiocina CCL21 produzida pelas células do estroma da zona de células T dos órgãos linfoides periféricos. A selectina-L expressa pelas células T virgens inicia o rolamento dessas células sobre as superfícies especializadas das vênulas endoteliais altas, e o contato com a CCL21 induz uma mudança na integrina LFA-1 expressa pelas células T para uma configuração com afinidade pela ICAM-1 expressa no endotélio das vênulas. Isso inicia o processo de forte adesão, diapedese e migração das células T para as zonas de células T. Nesse local, as células T virgens encontram as células dendríticas portadoras de antígeno. Há duas principais populações de células dendríticas, as células dendríticas convencionais, CD11c positivas e as células dendríticas plasmacitoides. As células dendríticas convencionais vasculham continuamente os tecidos periféricos para a presença de patógenos invasores e são elas as células responsáveis pela ativação dos linfócitos virgens. O contato com o patógeno emite um sinal para as células dendríticas por meio do TLR e de outros receptores que aceleram o processamento do antígeno e a produção de complexos peptídeo estranho:MHC próprio. A sinalização do TLR também induz a expressão do CCR7 pelas células dendríticas, as quais direcionam sua migração para as zonas de células T dos órgãos linfoides periféricos, onde encontram e ativam as células T virgens.

Alguns outros tipos celulares são capazes de atuar como células apresentadoras de antígenos para as células T virgens, mas as células dendríticas são as ativadoras

mais potentes das células T virgens e acredita-se que elas iniciem a maioria das respostas de células T contra os microrganismos patogênicos. Os macrófagos capturam eficientemente antígenos particulados como as bactérias e são induzidos por agentes infecciosos a expressarem as moléculas do MHC de classe II e atividade coestimuladora. A habilidade única das células B de ligar e internalizar antígenos proteicos solúveis por meio de seus receptores e apresentar os peptídeos processados como um complexo peptídeo:MHC pode ser importante na ativação das células T para fornecer um auxílio antígeno-específico às células B. Em todos os três tipos de células apresentadoras de antígenos, a expressão de moléculas coestimuladoras é ativada em resposta aos sinais de receptores que também atuam na imunidade inata para sinalizar a presença de um agente infeccioso.

Ativação das células T virgens por meio das células dendríticas ativadas por patógenos

As repostas de células T são iniciadas quando células T CD4 ou CD8 virgens maduras encontram uma célula apresentadora de antígeno adequadamente ativada apresentando o ligante peptídeo:MHC adequado. Já descrevemos o tráfego das células T virgens e das células dendríticas para as zonas específicas dos órgãos linfoides periféricos, onde elas podem encontrar uma a outra na zona de células T. Agora, descreveremos a geração de células T efetoras a partir das células T virgens. A ativação e a diferenciação das células T virgens, frequentemente denominada ativação (*priming*), são distintas das respostas posteriores das células T efetoras contra o antígeno em sua célula-alvo e das respostas das células T de memória instruídas contra os encontros subsequentes com o mesmo antígeno. A ativação das células T CD8 virgens gera células T citotóxicas capazes de matar diretamente as células infectadas por patógenos. As células CD4 se desenvolvem em uma diversidade de tipos efetores, dependendo da natureza dos sinais que ela recebe durante a instrução. A atividade efetora CD4 pode incluir citotoxicidade, mas, com frequência, envolve a secreção de uma série de citocinas que direcionam a resposta das células-alvo.

8-11 A interação inicial das células T virgens com as células apresentadoras de antígenos é mediada pelas moléculas de adesão celular

À medida que migram através da região cortical do linfonodo, as células T virgens se ligam transitoriamente a cada célula apresentadora de antígeno que encontram. As células dendríticas maduras se ligam eficientemente às células T virgens, por meio de interações entre LFA-1, ICAM-3 e CD2, na célula T, e ICAM-1, ICAM-2, DC-SIGN e CD58 na célula apresentadora de antígeno (ver Figura 8.17). A ligação da ICAM-3 à molécula DC-SIGN ocorre somente entre as células T e as células dendríticas, ao passo que outras moléculas de adesão atuam de forma sinérgica na ligação entre linfócitos e os três tipos de células apresentadoras de antígeno. Talvez devido a esse sinergismo, foi difícil distinguir a função exata de cada uma dessas moléculas de adesão. Indivíduos carentes de LFA-1 podem ter respostas normais de células T, e este também parece ser o caso em camundongos geneticamente modificados, os quais não possuem o CD2. Não seria surpreendente se houvesse redundância suficiente nas moléculas mediadoras das interações de adesão das células T para permitir que ocorram respostas imunes na ausência de qualquer uma delas; tal redundância molecular foi observada em outros processos biológicos complexos.

A ligação transitória de células T virgens às células apresentadoras de antígeno é crucial no fornecimento de tempo para que as células T entrem em contato com um grande número de moléculas do MHC na superfície de cada célula apresentadora de antígeno, em busca da presença de um peptídeo específico. Naqueles casos raros em que uma célula T virgem reconhece seu ligante peptídeo:MHC es-

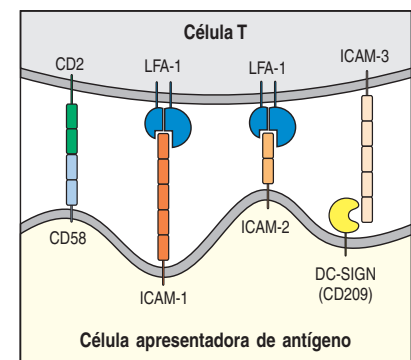
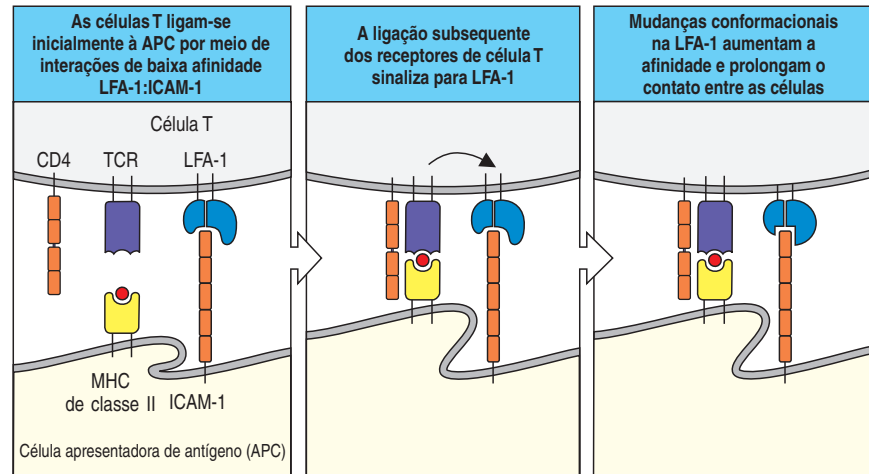


Figura 8.17 As moléculas de superfície celular da superfamília das imunoglobulinas são importantes nas interações dos linfócitos com células apresentadoras de antígenos. No encontro inicial entre as células T e as células apresentadoras de antígeno, a ligação do CD2 com o CD58 na célula apresentadora de antígenos sinergiza com a ligação de LFA-1 a ICAM-1 e ICAM-2. Uma interação que parece ser exclusiva entre as células T virgens e as células dendríticas é a que ocorre entre ICAM-3 presente em células T virgens e uma molécula recentemente identificada, o DC-SIGN (CD209), presente especificamente nas células dendríticas. DC-SIGN é uma lectina tipo C que se liga ao ICAM-3 com alta afinidade. LFA-1 é a integrina heterodimérica $\alpha L\beta_2$ CD11a:CD18. ICAM-1, 2 e 3 são conhecidas também como CD54, CD102 e CD50, respectivamente.

Figura 8.18 Interações de adesão transientes entre células T e células apresentadoras de antígeno são estabilizadas pelo reconhecimento do antígeno específico. Quando uma célula T se liga a seu ligante específico em uma célula apresentadora de antígeno, a sinalização intracelular por meio do receptor de célula T (TCR) induz uma modificação conformacional na LFA-1 que faz com que esta se ligue com maior afinidade às ICAMs na célula apresentadora de antígeno. A célula mostrada aqui é uma célula T CD4.



pecífico, a sinalização por meio do receptor de célula T induz uma alteração conformacional na LFA-1 que aumenta muito sua afinidade pela ICAM-1 e ICAM-2. Essa mudança conformacional ocorre da mesma maneira que aquela induzida por meio de sinalização via receptores de quimiocinas durante a migração das células T virgens em direção aos órgãos linfoides periféricos (ver Seção 8-2). A mudança na LFA-1 estabiliza a associação entre a célula T antígeno-específica e a célula apresentadora de antígeno (Figura 8.18). A associação pode persistir por vários dias, durante os quais a célula T virgem prolifera, e sua progênie, que também adere às células apresentadoras de antígeno, diferenciam-se em células T efetoras.

A maioria dos encontros de células T com as células apresentadoras de antígeno, contudo, não resulta em reconhecimento de um antígeno. Nesse caso, as células T devem ser capazes de se separarem eficientemente das células apresentadoras de antígeno, de modo que possam continuar sua migração no linfonodo, deixando-o via vasos linfáticos eferentes para reentrarem no sangue e continuarem sua circulação. A dissociação, tal como a ligação estável, também pode envolver a sinalização entre a célula T e as células apresentadoras de antígeno, embora pouco seja conhecido sobre este mecanismo.

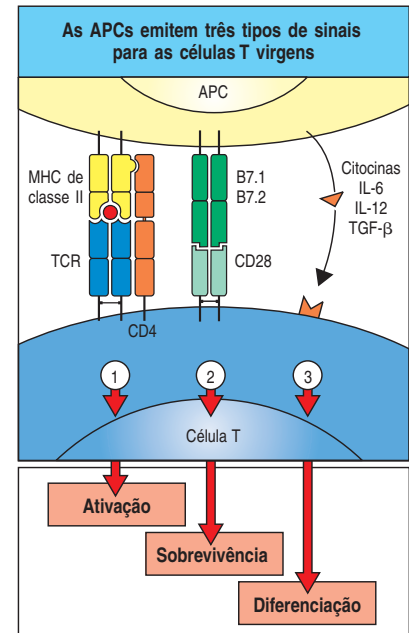
8-12 As células apresentadoras emitem os três tipos de sinais para a expansão clonal e diferenciação das células T virgens

A instrução das células T virgens é controlada por diversos sinais. Como explicado na introdução deste capítulo, adotaremos a terminologia que divide esses sinais em três: sinal 1, sinal 2 e sinal 3. O sinal 1 compreende aqueles sinais antígeno-específicos decorrentes da interação de um complexo peptídeo:MHC específico com o preceptor de célula T. O comprometimento do receptor de célula T com esse peptídeo antigênico é essencial à ativação da célula T virgem, mas mesmo se o correceptor, CD4 ou CD8, também estiver ligado, apenas eles não são suficientes para estimular a proliferação e a diferenciação das células T em células T efetoras. A expansão clonal antígeno-específica de células T virgens envolve pelo menos dois outros tipos de sinais, os quais são, geralmente, emitidos pela mesma célula apresentadora de antígeno. Esses sinais adicionais têm sido divididos em sinais coestimuladores que estão primariamente envolvidos na promoção (ou inibição) da sobrevivência e da expansão das células T (sinal 2) e aqueles que estão principalmente envolvidos no direcionamento da diferenciação das células T em diferentes subpopulações de células T efetoras (sinal 3) (Figura 8.19).

As moléculas coestimuladoras mais bem caracterizadas que emitem o sinal 2 são as moléculas B7 (ver Seção 8-6). Essas moléculas são componentes homodiméricos da superfamília de imunoglobulinas, encontrados exclusivamente na superfície de

Figura 8.19 Três tipos de sinais estão envolvidos na ativação das células T virgens pelas células apresentadoras de antígenos. A ligação do complexo peptídeo estranho:MHC próprio pelo receptor de célula T e, neste exemplo, um correceptor CD4 transmite um sinal (seta 1) para a célula T que encontrou o antígeno. A ativação eficaz da célula T virgem requer um segundo sinal (seta 2), o sinal coestimulador, que será emitido pela mesma célula apresentadora de antígeno (APC). Neste exemplo, o encontro do CD28 da célula T com a molécula B7 da célula apresentadora de an-

tígeno emite o sinal 2, cuja consequência final é o aumento da sobrevivência e a proliferação das células T que tenham recebido o sinal 1. O ICOS e os membros da família do receptor do TNF também podem fornecer sinais coestimuladores. Para as células T CD4, diferentes vias de sinalização produzem subpopulações de células T efetoras que desempenham respostas efectoras distintas, dependendo da natureza do terceiro sinal (seta 3) emitido pela célula apresentadora de antígeno. As citocinas estão em geral, mas não exclusivamente, envolvidas no direcionamento desta diferenciação.



células, como as células dendríticas, que estimulam a proliferação das células T virgens. Seu papel na coestimulação foi demonstrado transfetando fibroblastos que expressam um ligante de células T com os genes que codificam as moléculas B7 e mostrando que os fibroblastos podiam, então, coestimular a expansão clonal das células T virgens. O receptor das moléculas B7, nas células T, é o **CD28**, um outro membro da superfamília de imunoglobulinas. A ligação do CD28 pelas moléculas B7 ou por anticorpos anti-CD28 é necessária para a expansão clonal ótima das células T virgens, e os anticorpos anti-B7, que inibem a ligação das moléculas B7 com o CD28, inibem as respostas de células T. Embora outras moléculas tenham sido relatadas como aptas a coestimularem as células T virgens, até o momento apenas as moléculas B7 mostraram de modo definitivo a capacidade de emitir sinais coestimuladores para as células T virgens nas respostas imunes normais.

8-13 A coestimulação dependente de CD28 das células T ativadas induz a expressão do fator de crescimento, a interleucina-2 de células T, e do receptor de alta afinidade da IL-2

As células T virgens podem viver por muitos anos, dividindo e sofrendo apoptose raramente. Elas são encontradas como pequenas células em repouso com cromatina condensada e pouco citoplasma com pouca síntese de RNA ou proteínas. Durante a ativação, elas retornam ao ciclo celular e dividem rapidamente para produzir um grande número de descendentes que se diferenciarão em células T efectoras. A sua proliferação e diferenciação é dirigida pela citocina **interleucina-2 (IL-2)**, a qual é produzida pelas próprias células T ativadas.

O encontro inicial com o antígeno específico na presença de um sinal coestimulador ativa a entrada da célula T na fase G1 do ciclo celular. Ao mesmo tempo, isso também induz a síntese de IL-2 juntamente com a cadeia α do receptor de IL-2 (também conhecido como CD25). O receptor de IL-2 possui três cadeias: α , β e γ (Figura 8.20). As células T em repouso expressam uma forma deste receptor composta pelas cadeias β e γ que se liga à IL-2 com afinidade moderada, permitindo que as células T respondam a altas concentrações de IL-2. A associação da cadeia α ao heterodímero β e γ cria um receptor com afinidade muito maior pela IL-2, permitindo que a célula responda às concentrações muito baixas de IL-2. A ligação da IL-2 ao receptor de alta afinidade ativa a progressão para o restante do ciclo celular (Figura 8.21). As células T ativadas desta maneira podem dividir duas a três vezes ao dia por vários dias, permitindo que uma célula dê origem a um clone de milhares de células, todas portadoras do mesmo receptor de antígeno. A IL-2 é um fator de sobrevivência para essas células, e a remoção da IL-2 das células T ativadas pode resultar em sua morte. A IL-2 também promove a diferenciação das células ativadas em células T efectoras.

O reconhecimento do antígeno pelo receptor de células T induz a síntese ou ativação dos fatores de transcrição NFAT, AP-1 e NF κ B (ver Capítulo 6), os quais se ligam à região do promotor do gene da IL-2 e são essenciais para ativar sua transcrição. A coestimulação por meio do CD28 contribui para a produção da IL-2 de, pelo menos, duas maneiras. Primeiro, sinais do CD28 ligado por moléculas B7

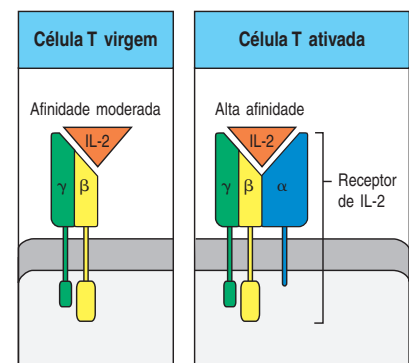


Figura 8.20 Receptores de IL-2 de alta afinidade são estruturas de três cadeias que estão presentes apenas em células T ativadas. Nas células T em repouso, as cadeias β e γ são expressas constitutivamente. Elas ligam-se à IL-2 com afinidade moderada. A ativação de células T induz a síntese da cadeia α e a formação do receptor de alta afinidade heterotrímérico. As cadeias β e γ apresentam similaridade na sequência de aminoácidos dos receptores de superfície para o hormônio de crescimento e prolactina, os quais também regulam o crescimento e a diferenciação celular.

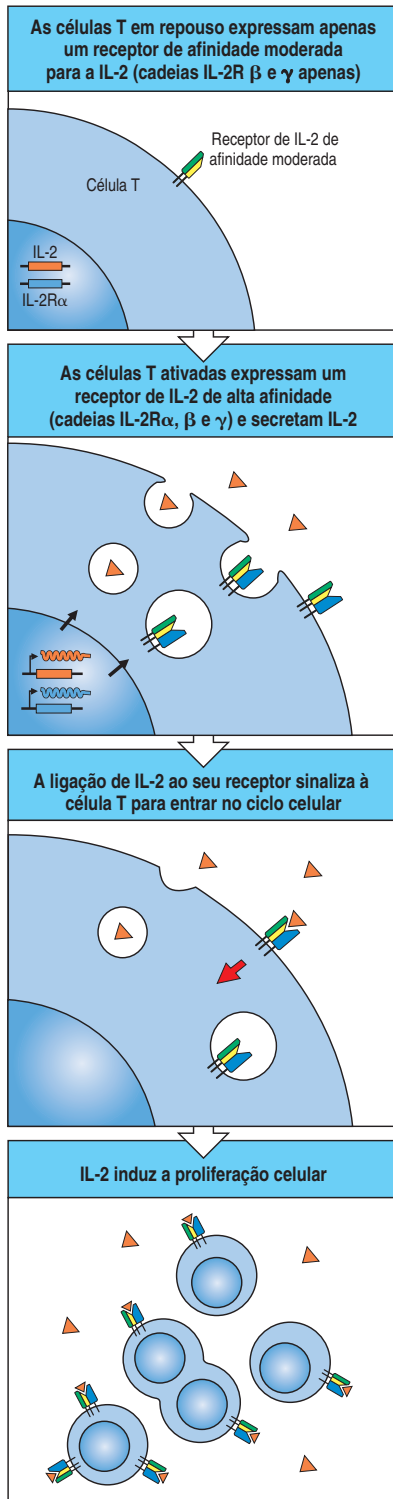


Figura 8.21 As células T ativadas secretam e respondem à IL-2. A ativação das células virgens induz a expressão e a secreção de IL-2 e a expressão de

receptores de alta afinidade de IL-2. A IL-2 liga-se aos receptores de alta afinidade para promover o crescimento das células T de modo autócrino.

aumentam a produção do AP-1 e NF κ B e isso aumenta o início da transcrição do mRNA para a IL-2 em pelo menos três vezes mais. Acredita-se que o segundo efeito da sinalização por meio do CD28 seja a estabilização do mRNA da IL-2, o qual aumenta a produção da proteína IL-2 20 em 30 vezes. Juntos, esses dois efeitos aumentam a produção da proteína IL-2 em até cem vezes. Os mRNAs de citocinas têm vida muito curta devido à instabilidade na sequência, na região 3' não-traduzida. O RNA instável previne a continuidade da produção e liberação da citocina, permitindo que sua atividade seja rigorosamente regulada. Quando uma célula T reconhece antígenos específicos na ausência de coestímulos por meio do CD28, pouca IL-2 é produzida e a célula T não prolifera. Assim, a função mais importante do sinal coestimulador é promover a síntese de IL-2.

A importância central da IL-2 no início da resposta imune adaptativa é explorada por fármacos normalmente usados para suprimir respostas imunes indesejáveis, como a rejeição de transplantes. Os imunossuppressores ciclosporina A e FK506 (Tacrolimus ou fujimicina) inibem a produção da IL-2, rompendo a sinalização por meio do receptor de células T, e a rapamicina (sirolimus) inibe a sinalização por meio do receptor de IL-2. A ciclosporina A e a rapamicina atuam sinergisticamente para inibir a resposta imune impedindo que a IL-2 ative a expansão clonal das células T. O modo de ação desses imunossuppressores será visto em detalhes no Capítulo 15.

8-14 O sinal 2 pode ser modificado por vias coestimuladoras adicionais

A célula T, uma vez ativada, expressa inúmeras proteínas, além do CD28, que contribuem para a manutenção ou modificação do sinal coestimulador que ativa a expansão clonal e a diferenciação. Essas outras proteínas coestimuladoras geralmente pertencem à família de receptores do CD28 ou à família do fator de necrose tumoral/receptores do fator de necrose tumoral.

As proteínas relacionadas ao CD28 são induzidas durante a ativação das células T e modificam os sinais coestimuladores durante o desenvolvimento da resposta de células T. Uma delas é chamada de coestimulador induzível ou **ICOS**, e se liga a um ligante conhecido como **LICOS** (o ligante de ICOS ou B7h), relacionado às moléculas B7.1 e B7.2. O LICOS é produzido em células dendríticas ativadas, monócitos e células B, porém a sua contribuição nas respostas imunes ainda não foi claramente definida. Embora o ICOS se assemelhe ao CD28 no direcionamento da proliferação das células T, não induzem a produção de IL-2, mas parecem regular a expressão de outras citocinas produzidas pela subpopulação de células T CD4.

Outra proteína relacionada ao CD28 é a **CTLA-4** (CD152), que é um receptor adicional para as moléculas de B7. A CTLA-4 se assemelha muito à sequência do CD28, e as duas proteínas são codificadas por genes próximos. Entretanto, a CTLA-4 liga-se às moléculas B7 com cerca de 20 vezes mais avidéz do que a CD28 e emite um sinal inibidor para a célula T ativada (Figura 8.22). Isso torna a progênie ativada das células T virgens menos sensíveis ao estímulo pelas células apresentadoras de antígeno, limitando a produção da interleucina-2 (IL-2), a principal citocina que ativa a proliferação das células T. Assim, a ligação da CTLA-4 às moléculas B7 é essencial para a limitação da resposta proliferativa das células T ativadas ao antígeno e ao B7. Isso foi confirmado pela produção de camundongos com o gene CTLA-4 interrompido. Tais camundongos desenvolvem uma doença fatal caracterizada por uma massiva proliferação de linfócitos.

A família das moléculas TNF também pode emitir sinais coestimuladores. O **CD27** é uma proteína da família do receptor de TNF constitutivamente expressa pelas células T virgens que se liga a **CD70** das células dendríticas e emite um potente sinal

coestimulador para as células T logo no início do processo de ativação. A molécula CD40 da família do receptor de TNF das células dendríticas (ver Seção 8-8) liga-se ao ligante CD40 expresso nas células T e inicia a sinalização de duas vias que também induz as células apresentadoras de antígenos a expressar as moléculas B, estimulando, assim, mais proliferação de células T. O papel do par CD40-ligante CD40 na manutenção do desenvolvimento da resposta de células T foi demonstrado em camundongos que não possuem o ligante de CD40. Quando esses camundongos eram imunizados, a expansão clonal de células T respondedoras encontrava-se reduzida nos estágios iniciais. A molécula de célula T **4-1BB** (CD137) e seu ligante **4-1BBL**, que são expressas em células dendríticas ativadas, macrófagos e células B, são outras representantes de coestimuladores da família do TNF. Igual ao CD40L e o CD40, os efeitos dessas interações são bidirecionais, pois tanto as células T como as células apresentadoras de antígeno recebem os sinais de ativação. Esse tipo de interação é referido como diálogo de células T:células apresentadoras de antígenos.

8-15 O reconhecimento do antígeno na ausência de coestimulação leva à inativação funcional ou deleção clonal das células T periféricas

Como vimos na Seção 7-20, proteínas próprias únicas serão apresentadas pelas células apresentadoras de antígenos no timo e induzirão deleção clonal daquelas células T reativas a elas. Entretanto, muitas proteínas possuem funções especializadas e são produzidas somente por células de determinados tecidos. Assim, peptídeos de algumas proteínas de tecidos específicos podem não ser apresentadas nas moléculas do MHC de células tímicas e as células T específicas para elas são pouco prováveis de serem eliminadas no timo. Um fator importante para evitar as respostas autoimunes a essas proteínas de tecidos específicos é a ausência de atividade coestimuladora nas células dos tecidos. O gene da IL-2 é regulado por sinais derivados, tanto da via do receptor de células T quanto da via do CD28, e, por isso, a ativação efetiva das células T virgens requer a emissão simultânea dos sinais coestimuladores e antígeno-específicos. As células T virgens que reconhecem peptídeos próprios nas células dos tecidos que não possuem as moléculas coestimuladoras não são ativadas; ao contrário, elas podem ser levadas a entrar em um estado de anergia (Figura 8.23). Uma célula T anérgica se torna refratária à ativação pelo antígeno específico mesmo quando esse é apresentado por uma célula apresentadora de antígeno expressando as moléculas coestimuladoras e isso fornece um meio de manter a autotolerância. A necessidade de que uma mesma célula apresente ambos os sinais antígeno-específicos e coestimuladores é, portanto, importante na prevenção das respostas imunes destrutivas contra os próprios tecidos (Figura 8.24). Na ausência desses requisitos, a autotolerância pode ser perdida se as células T autorrelativas

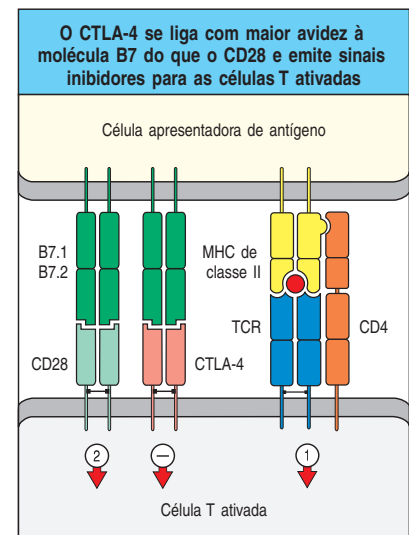


Figura 8.22 O CTLA-4 é um receptor inibidor da molécula B7. As células T virgens expressam o CD28, que emite um sinal coestimulador ao ligar-se à molécula B7 (ver Figura 8.19) e direciona a sobrevivência e expansão das células T que encontraram o antígeno específico apresentado por uma célula apresentadora de antígeno B7 positiva. Uma vez ativada, as células T expressam níveis aumentados de CTLA-4 (CD152). O CTLA-4 possui maior afinidade que o CD28 pela molécula B7 e assim se liga à maioria das moléculas B7, regulando a fase proliferativa da resposta.

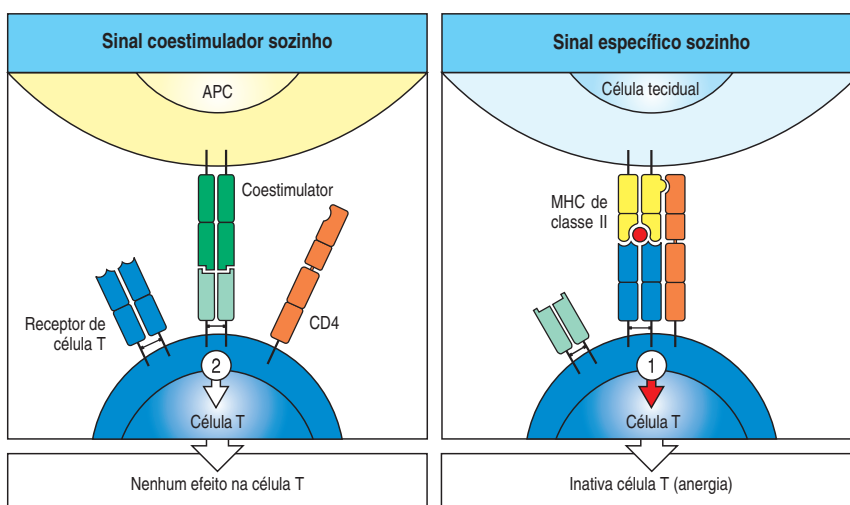
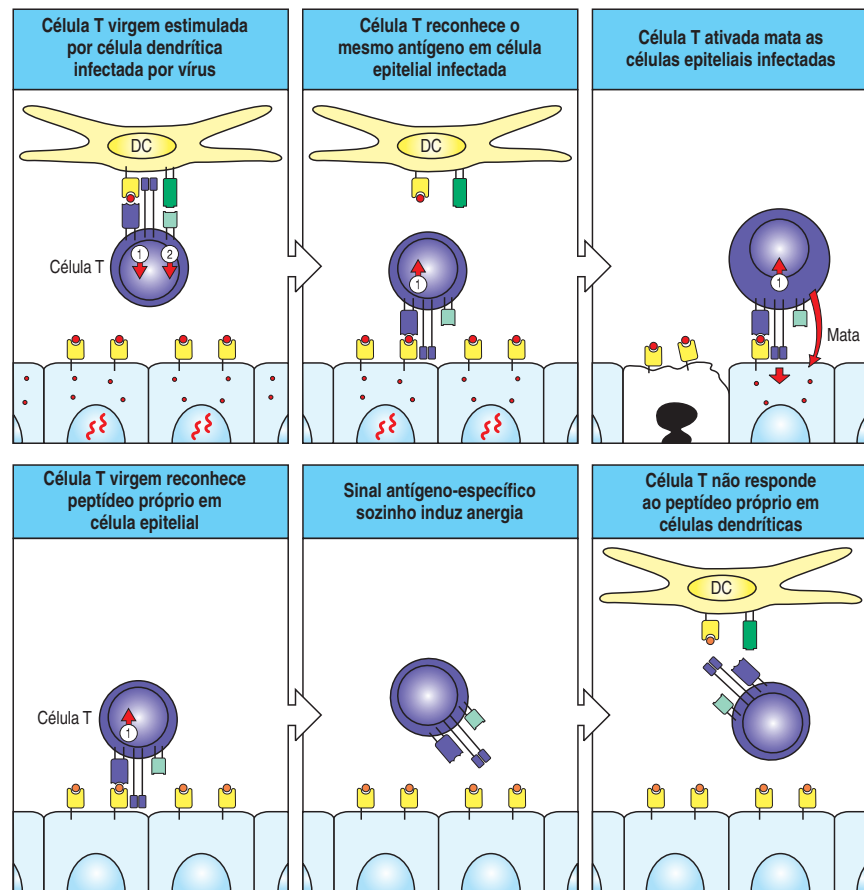


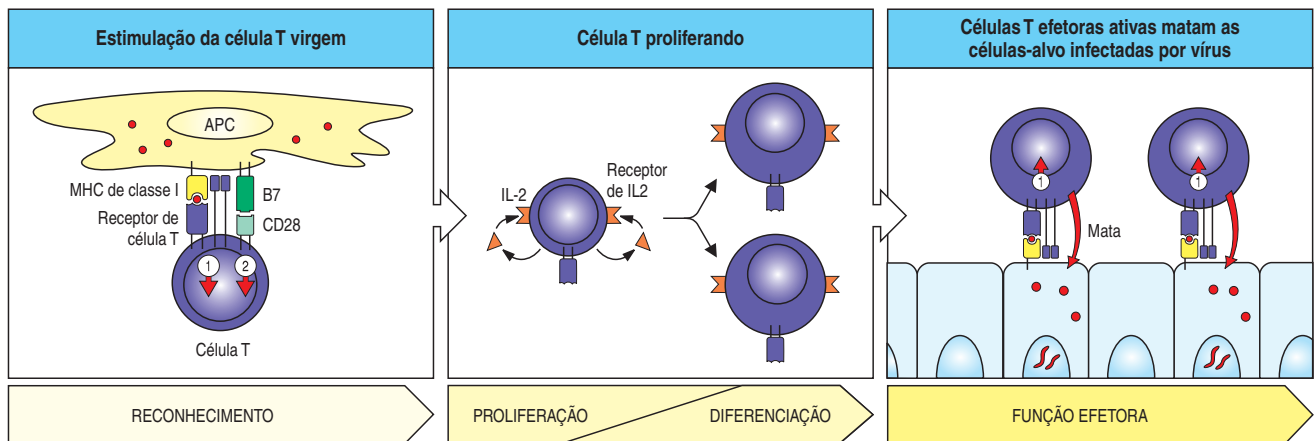
Figura 8.23 A tolerância das células T aos antígenos expressos em tecidos resulta do reconhecimento antígeno na ausência de coestimulação. Uma célula apresentadora de antígeno (APC) não irá ativar ou inativar uma célula T se o antígeno apropriado não estiver presente na superfície da APC, mesmo que ela expresse uma molécula coestimuladora e possa fornecer o sinal 2 (quadro à esquerda). Entretanto, quando uma célula T reconhece o antígeno na ausência de moléculas coestimuladoras, ela apenas recebe o sinal 1 e é inativada (quadro à direita). Isso permite que os antígenos próprios expressos nos diferentes tecidos induzam tolerância na população de células T periféricas.

Figura 8.24 A necessidade de uma mesma célula fornecer tanto o sinal antígeno-específico como o sinal coestimulador é crucial para prevenir as respostas imunes aos autoantígenos. Nos quadros superiores, uma célula T reconhece um peptídeo viral na superfície de uma célula dendrítica apresentadora de antígeno (DC) e é ativada a proliferar e se diferenciar em uma célula efetora capaz de eliminar qualquer célula infectada pelo vírus. Em contraste, as células T virgens que reconhecem o antígeno em células que não podem fornecer o sinal coestimulador se tornam anérgicas, assim como as células que reconhecem um antígeno próprio expresso por uma célula epitelial não-infectada (quadros inferiores). Essa célula T não se diferencia em uma célula efetora armada e não pode nem mesmo ser ativada por um encontro subsequente com uma célula apresentadora de antígeno profissional que possui o mesmo antígeno.



virgens reconhecerem os autoantígenos das células dos tecidos, podendo subsequentemente ser coestimuladas separadamente por interações com uma célula apresentadora de antígeno localmente ou em locais mais distantes.

O mecanismo molecular de anergia nas células T não é bem compreendido. A mudança mais importante é que as células T anérgicas não produzem IL-2 e, portanto, não proliferam e se diferenciam em células efetoras quando elas encontram o antígeno. A anergia tem sido formalmente demonstrada somente *in vitro* embora existam evidências *in vivo* de anergia a vários antígenos, o qual é geralmente considerado um dos mecanismos de tolerância periférica (ver Seção 7-26). Algumas células T parecem persistir em um estado anérgico *in vivo*, e embora a deleção das células T potencialmente autorrelativas seja facilmente compreensível como uma maneira simples de manter a autotolerância, a manutenção de células T anérgicas específicas para antígenos de tecidos é mais difícil de entender. Parece mais eficiente eliminar tais células. Na verdade, a ligação do receptor de célula T das células T periféricas na ausência de coestímulos pode levar à morte celular programada, ao invés de à anergia. Uma possível explicação para a manutenção das células T anérgicas é que elas atuam na prevenção das respostas das células T virgens, não-anérgicas, contra antígenos estranhos que mimetizam complexos peptídeo:MHC próprio. As células T anérgicas persistentes poderiam reconhecer e se ligarem a tais complexos nas células apresentadoras de antígeno profissionais, sem haver resposta e, assim, competir com células T virgens, potencialmente autorreativas, da mesma especificidade. Desse modo, as células T anérgicas poderiam prevenir a ativação acidental de células T autorreativas por agentes infecciosos, contribuindo ativamente para a tolerância. Outra explicação possível é que as células anérgicas sejam, de fato, células T reguladoras, pois possuem similaridades no fenótipo. Ambas não proliferam e não produzem IL-2 *in vitro* em resposta ao



estímulo por um antígeno específico. Se acontecer que as populações de células T anérgicas e reguladoras se sobreponham *in vivo*, então a anergia pode ser uma maneira de manter ativamente a tolerância aos autoantígenos.

8-16 As células T em proliferação se diferenciam em células T efetoras que não necessitam de coestimulação para desempenhar suas funções

No final da fase proliferativa da resposta de células T induzida pela IL-2, após quatro a cinco dias de rápido crescimento, essas células T ativadas se diferenciam em células T efetoras que podem sintetizar todas as moléculas efetoras necessárias às suas funções especializadas como células T auxiliares ou citotóxicas. Além disso, todas as classes de células T efetoras armadas sofrem diversas modificações que as distinguem das células T virgens. Uma das mais importantes reside nas exigências de ativação das células: uma vez que uma célula T se tenha diferenciado em uma célula T efetora, um encontro posterior com seu antígeno específico resulta em um ataque imune sem a necessidade de coestimulação (Figura 8.25).

Isso se aplica a todas as classes de células T efetoras armadas. Sua importância é particularmente fácil de compreender no caso das células T CD8 citotóxicas, que devem ser capazes de atuar em qualquer célula infectada por vírus, possa ou não a célula infectada expressar moléculas coestimuladoras. Entretanto, essa modificação também é importante para a função efetora das células CD4, à medida que células T efetoras CD4 devem ser capazes de ativar células B e macrófagos que captaram o antígeno mesmo se essas células não expressam as moléculas coestimuladoras.





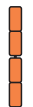





Outras mudanças são observadas nas moléculas de adesão e receptores expressos pelas células T efetoras. Elas expressam um maior número de moléculas LFA-1 e CD2 em sua superfície do que as células T virgens, mas perdem suas selectinas-L de superfície, cessando sua recirculação através dos linfonodos. Em vez disso, expressam a integrina VLA-4, que lhes permite que se liguem ao endotélio vascular portador da molécula de adesão VCAM-1, a qual é expressa nos sítios de inflamação. Isso permite que as células T efetoras entrem nos locais de infecção, onde seu arsenal de proteínas efetoras pode ser posto em uso. Tais alterações na superfície de células T estão resumidas na Figura 8.26.

8-17 As células T se diferenciam em várias subpopulações de células efetoras funcionalmente distintas

Antes de explicarmos a maneira pelas quais as células T se tornam diferenciadas, introduziremos brevemente as diferentes subpopulações de células T efetoras e suas funções gerais na resposta imune. As células T virgens são classificadas em

Figura 8.25 Células T efetoras podem responder às suas células-alvo sem coestimulação. Uma célula T virgem que reconhece o antígeno na superfície de uma célula apresentadora de antígeno e recebe os dois sinais necessários (setas 1 e 2, quadro à esquerda) torna-se ativada e tanto secreta quanto responde à IL-2. A expansão clonal dirigida por IL-2 (quadro central) é seguida pela diferenciação das células T em células efetoras. Uma vez que as células tenham se diferenciado em células efetoras, qualquer encontro com o antígeno específico desencadeia suas ações efetoras sem a necessidade de coestimulação. Assim, como ilustrado aqui, uma célula T citotóxica pode matar alvos que expressam apenas o ligante MHC:peptídeo e nenhum sinal coestimulador (quadro à direita).

Figura 8.26 A ativação das células T modifica a expressão de várias moléculas da superfície celular. O exemplo aqui é uma célula T CD4. A célula T virgem expressa selectina-L, por meio da qual ela se direciona para os linfonodos, com níveis relativamente baixos de outras moléculas de adesão, como CD2 e LFA-1. Com a ativação, a expressão de selectina-L é interrompida e, em vez disso, níveis elevados de integrina LFA1 são produzidos, sendo esta ativada para engajar seus ligantes ICAM-1 e ICAM-2. Uma integrina recém-expressa denominada VLA-4, que atua como um receptor para o direcionamento para o endotélio vascular em sítios de inflamação, certifica que as células T ativadas entrem nos tecidos periféricos onde possam encontrar os sítios de infecção. As células T ativadas também possuem alta densidade da molécula de adesão CD2 na sua superfície, aumentando a avidéz da interação com células-alvo em potencial, e uma maior densidade da molécula de adesão CD44. Ocorre uma mudança na expressão da isoforma de CD45, por processamento alternativo do transcrito de RNA do gene da CD45, de modo que células T ativadas expressam a isoforma CD45RO, que se associa ao receptor de células T e CD4. Essa mudança faz com que a célula T seja mais sensível à estimulação por uma menor concentração de complexos MHC:peptídeo. Finalmente, o receptor da esfingosina-1-fosfato (S1PR) é expresso nas células T virgens em repouso, permitindo a saída das células que não se tornaram ativadas. A regulação negativa do S1PR por vários dias após a ativação impede a saída das células T durante este período de proliferação e diferenciação. Após vários dias, ele é novamente expresso, permitindo que as células efetoras saiam dos tecidos linfóides.

Moléculas de superfície celular										
										
Célula T CD4	Selectina-L	VLA-4	LFA-1	CD2	CD4	Receptor de célula T	CD44	CD45RA	CD45RO	S1PR
Em repouso	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
Ativadas	-	+	++	++	+	+	++	-	+	-

dois grandes grupos: o das portadoras do correceptor CD28 em sua superfície, e o outro das portadoras do correceptor CD4 em sua superfície. Todas as células T CD8 se diferenciam em **células T citotóxicas CD8** (algumas vezes denominadas **linfócitos citotóxicos** ou **CTLs**), as quais matam suas células-alvo (Figura 8.27). Elas são importantes na defesa contra patógenos intracelulares, principalmente os vírus. As células infectadas por vírus apresentam fragmentos das proteínas virais como complexos peptídeo:MHC de classe I em sua superfície e esses são reconhecidos pelas células T citotóxicas CD8.

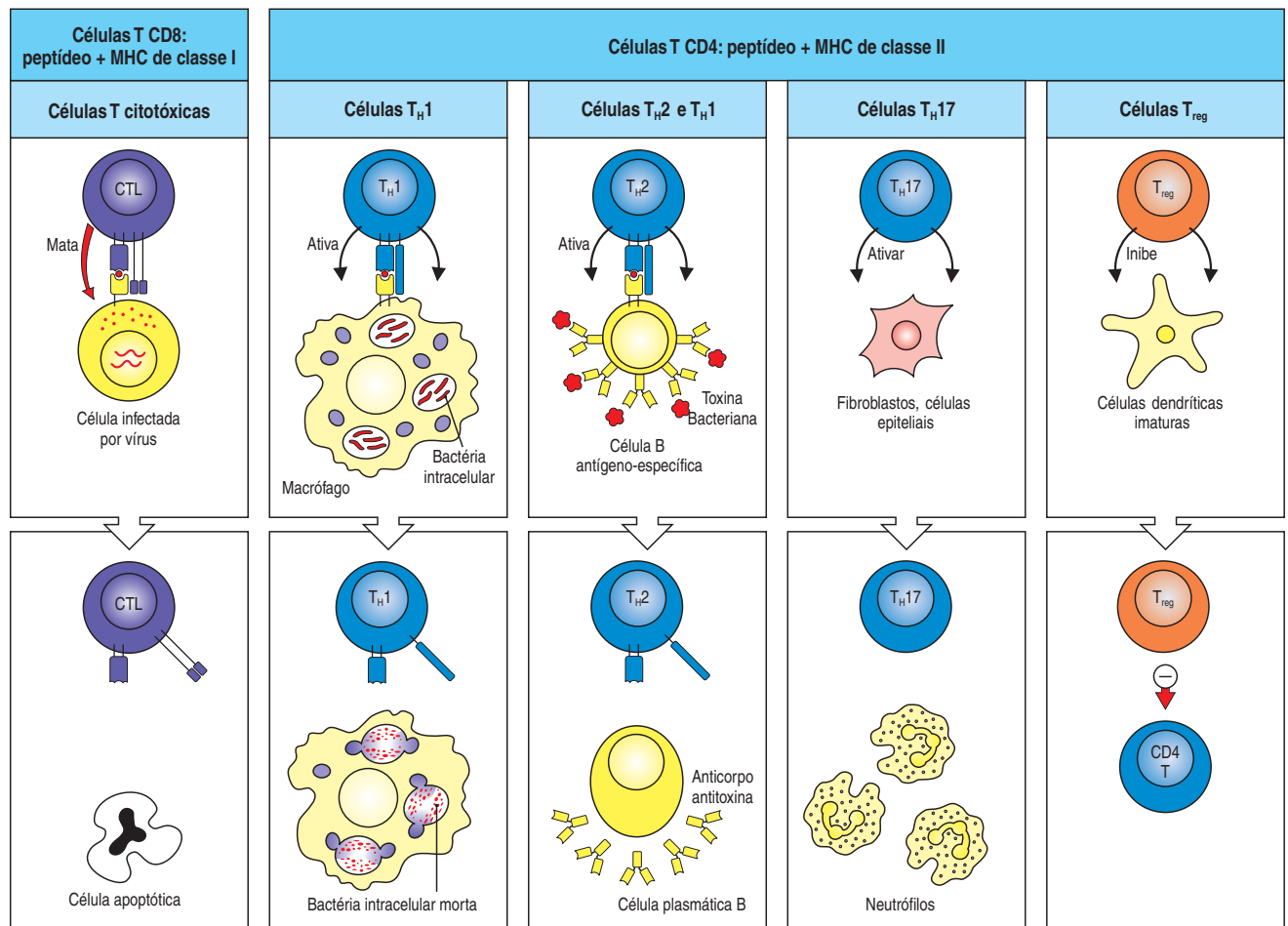
As células T CD4, por outro lado, diferenciam-se em inúmeras células efetoras com diferentes funções. As principais subpopulações funcionais de células T efetoras CD4 agora são reconhecidas como células **T_H1**, **T_H2**, **T_H17** e as **T reguladoras**. Essas subpopulações, principalmente as T_H1, T_H2 e T_H17, são definidas de acordo com as citocinas que elas secretam. As primeiras subpopulações a serem identificadas foram as células T_H1 e T_H2 (ver Figura 8.27). As células T_H1 possuem uma dupla função. Uma é controlar bactérias que podem causar infecções intravesiculares em macrófagos, como as micobactérias que causam tuberculose e lepra. Essas bactérias são capturadas por macrófagos da maneira usual, mas podem escapar do mecanismo de morte descrito no Capítulo 2. Se uma célula T_H1 reconhece antígenos bacterianos apresentados na superfície de um macrófago infectado, ela irá interagir com a célula infectada para ativá-la ainda mais estimulando a atividade bactericida dos macrófagos, para permitir que elas matem as bactérias intracelulares. A segunda função da célula T_H1 é de estimular a produção de anticorpos contra patógenos extracelulares por meio da produção de sinais coestimuladores para os linfócitos B virgens ativados pelo antígeno. As células T_H1 também induzem uma mudança de classe nas células B ativadas para produzirem determinados isotipos de anticorpos.

As células T_H2 desempenham funções similares na ativação das células B virgens e na indução da mudança de classe. As células T_H2 são necessárias principalmente à mudança de classe das células B para a produção de anticorpos da classe IgE, cujo papel principal é o de combater infecções parasitárias, como veremos no Capítulo 9. A IgE é também o anticorpo responsável pelas alergias e, assim, a diferenciação T_H2 é de grande interesse médico, como discutido no Capítulo 13. Considerando suas funções de fornecer o auxílio para a produção de anticorpos, as células T_H1 e T_H2 são frequentemente denominadas **células T auxiliares** (ver Seção 1-4). Descreveremos as funções ativadoras dos macrófagos das células T_H1 mais adiante neste capítulo. As funções T auxiliares das células T_H1 e T_H2 na produção de anticorpos serão discutidas no Capítulo 9. Uma subpopulação descrita mais recentemente de células T efetoras CD4 são as células T_H17. Elas são induzidas precocemente na resposta imune adaptativa contra bactérias extracelulares e parecem estar envolvidas na estimulação da resposta de neutrófilos que auxiliam na eliminação de tais bactérias (ver Figura 8.27).

Todas as células T efetoras descritas estão envolvidas na ativação de suas células-alvo para produzir respostas que auxiliam na eliminação dos patógenos do organismo. As outras células T CD4 encontradas na periferia possuem funções distintas. Essas são as células T reguladoras, cuja função é de suprimir as repostas das células T, ao invés de ativá-las. Elas estão envolvidas na limitação da resposta imune e na prevenção das respostas autoimunes. Dois grupos principais de células T reguladoras são atualmente reconhecidos. Uma subpopulação torna-se comprometida com o destino regulador ainda no timo. Elas são conhecidas como **células T reguladoras naturais** (T_{reg}). Outra subpopulação de células T reguladoras CD4 com diferentes fenótipos foram identificadas mais recentemente e se acredita que sejam derivadas das células T CD4 virgens da periferia sob a influência de determinadas condições ambientais. Este grupo é conhecido como **células T reguladoras adaptativas**.

Figura 8.27 Células T citotóxicas CD8 e células T CD4 efetoras T_H1 , T_H2 e T_H17 são especializadas em lidar com diferentes classes de patógenos. As células CD8 citotóxicas (quadros à esquerda) matam as células-alvo que apresentam fragmentos peptídicos de patógenos citosólicos, principalmente vírus, ligados a moléculas do MHC de classe I na superfície celular. As células T_H1 (segundos quadros) e T_H2 (terceiros quadros) expressam o correceptor CD4 e reconhecem fragmentos de antígenos degradados dentro de vesículas intracelulares, apresentadas na superfície celular por moléculas do MHC de classe II. As células T_H1 produzem citocinas que ativam os macrófagos, habilitando-os a destruir microrganismos intracelulares de forma mais eficiente. Elas também ativam as células B a produzir anticorpos fortemente opsonizantes pertencentes a certas subclasses de IgG (IgG1 e IgG3 em humanos e seus homólogos, IgG2a e IgG2b, em camundongos). As células

T_H2 , em contraste, produzem citocinas que levam as células B a diferenciarem-se e produzirem imunoglobulinas de todos os outros tipos, principalmente IgE, e são responsáveis por iniciar as respostas de células B, ativando células B virgens a proliferarem e produzirem IgM. Juntos, os vários tipos de imunoglobulinas constituem as moléculas efetoras da resposta imune humoral. As células T_H17 (quartos quadros) são uma subpopulação de células T CD4 efetoras recém-identificadas. Elas induzem células epiteliais e estromais locais à produção de quimiocinas que recrutam neutrófilos para os locais de infecção logo no início da resposta imune adaptativa. As restantes subpopulações de células T efetoras são as células T reguladoras (quadros à direita), uma classe heterogênea de células que inibem a atividade das células T e auxiliam na prevenção e no desenvolvimento de autoimunidade durante as respostas imunes.



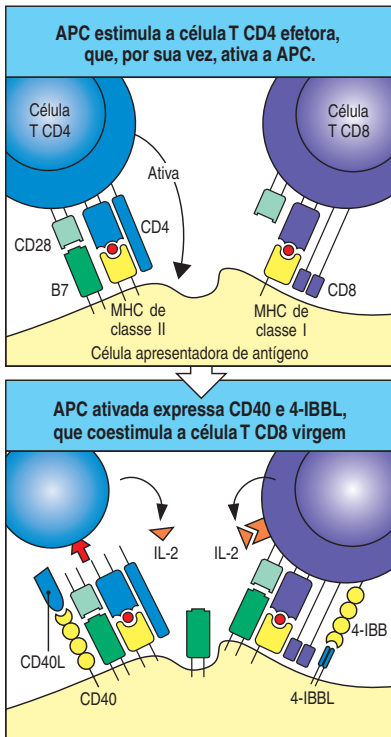


Figura 8.28 A maioria das respostas das células T CD8 requerem as células T CD4. As células T CD8 que reconhecem o antígeno em células fracamente coestimulatórias só se tornam ativadas na presença de células T CD4 ligadas à mesma célula apresentadora de antígeno. Isso ocorre principalmente por uma célula T CD4 efetora reconhecendo o antígeno na célula apresentadora que, então, induzirá a APC a aumentar sua capacidade coestimulatória, podendo, por sua vez, ativar a célula T CD8 a fazer sua própria IL-2.

8-18 As células T CD8 virgens podem ser ativadas de diferentes formas para se tornarem células efetoras citotóxicas armadas

Vimos rapidamente as células T efetoras e suas funções; agora, veremos como elas se originam das células T virgens. As células T CD8 virgens se diferenciam em células citotóxicas, e talvez devido às suas ações efetoras elas sejam tão destrutivas. Elas exigem mais atividade coestimuladora em sua ativação para tornarem-se células efetoras ativadas do que as células T CD4 virgens. Tal exigência pode ser preenchida de dois modos. O mais simples é a ativação pelas células dendríticas maduras, que possuem elevada atividade coestimuladora intrínseca. Essas células podem estimular diretamente os linfócitos T CD8 a sintetizarem a IL-2 que dirige sua própria proliferação e diferenciação. Esse fato tem sido explorado para produção de respostas de células T citotóxicas contra tumores, como veremos no Capítulo 15.

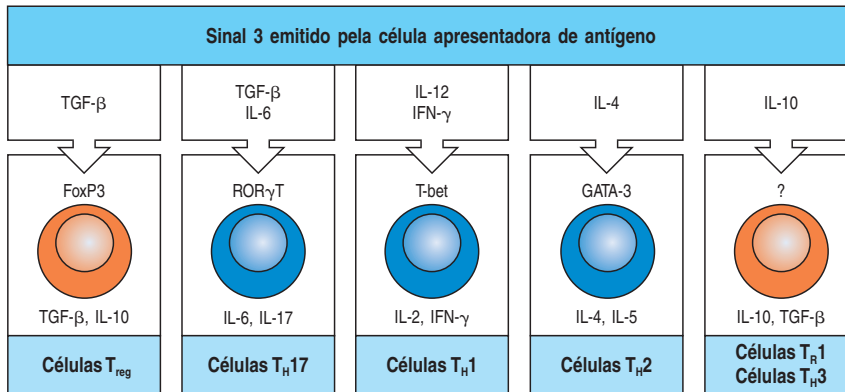
A ativação direta das células T CD8 por meio das células apresentadoras de antígenos infectadas por vírus pode ocorrer em algumas situações, mas na maioria das infecções virais parece que a ativação das células T CD8 requer um auxílio adicional. Este é fornecido pelas células T efetoras CD4 que reconhecem antígenos relacionados na superfície da mesma célula apresentadora de antígeno (Figura 8.28). Acredita-se que, nesse caso, a ação da célula T CD4 possa ser necessária para compensar a coestimulação inadequada da célula T CD8 virgem pela célula apresentadora de antígeno infectada por vírus. O recrutamento de células T efetoras CD4 ativa as células apresentadoras de antígenos a expressar níveis mais elevados de atividade coestimuladora. As células dendríticas possuem o CD40 em sua superfície (ver Seção 8-8) e a ligação do ligante CD40 presente na superfície da célula T CD4 induz a expressão de B7 na célula dendrítica e permite que ela coestimule as células T CD8 virgens diretamente. As células CD4 também podem contribuir para a produção de IL-2, que age na promoção da diferenciação das células T CD8.

8-19 Diferentes formas do sinal 3 levam à diferenciação das células T CD4 virgens para vias efetoras distintas

A diferenciação das células T CD4 é mais variada do que das células T CD8. As células T efetoras CD8 parecem possuir um fenótipo citotóxico uniforme, as células T CD4 podem se diferenciar em vários tipos de subpopulações efetoras que atuam em outras células para produzir diferentes tipos. O destino da progênie das células T CD4 virgens é amplamente decidido durante o período de instrução inicial e é regulado por sinais fornecidos pelo ambiente local, principalmente pela instrução das células apresentadoras de antígenos. Esses são sinais que chamaremos de sinais 3. As células T CD4 virgens são agora conhecidas por se diferenciarem em pelo menos quatro subtipos efetores: T_H1 , T_H2 , T_H17 e a denominada célula T reguladora adaptativa, a qual pode ser uma subpopulação heterogênea atuando por meio da secreção de várias citocinas inibidoras (Figura 8.29).

A diferenciação das subpopulações T_H1 e T_H2 é mais bem entendida e a veremos primeiro. Essas subpopulações são distinguidas principalmente por sua produção de citocinas específicas, como IFN- γ e IL-2 pelas células T_H1 , e IL-4 e IL-5 por células T_H2 . Uma das duas subpopulações é encontrada de maneira predominante nas respostas imunes que se tornam crônicas, como nas autoimunidades ou nas alergias. Na maioria das respostas agudas às infecções, entretanto, é provável que as duas subpopulações de células T_H1 e T_H2 estejam envolvidas na produção de uma resposta eficaz. Muito foi aprendido sobre o mecanismo pelo qual essas subpopulações foram geradas. A decisão em se diferenciar em células T_H1 ou T_H2 ocorre no início da resposta imune, e um importante determinante das vias de diferenciação é uma mistura de citocinas produzidas por células do sistema imune inato em resposta aos patógenos.

No caso do desenvolvimento T_H1 , o sinal 3 compreende as citocinas IFN- γ e IL-12, as quais favorecem a diferenciação das células T CD4 em T_H1 quando presente



no início da ativação das células T. Como descrito na Seção 6-23, muitas citocinas fundamentais, incluindo IFN- γ e IL-12, estimulam a via de sinalização intracelular JAK-STAT, resultando na ativação de genes específicos. As JAKs (tirosina quinase de Janus) e as STATs (ativadores da transdução de sinal da transcrição) estão presentes como famílias de proteínas e diferentes membros podem ser ativados para alcançar diferentes efeitos. A diferenciação na subpopulação T_H1 é promovida pela ativação da STAT1 nas células T virgens estimuladas por antígenos pelo IFN- γ . No contexto da infecção, o IFN- γ necessário será inicialmente produzido por células do sistema imune inato, como as células NK, as células dendríticas e os macrófagos, porque o gene do IFN- γ nas células T CD4 virgens é desligado.

Por sua vez, a STAT induz a expressão de outro fator de transcrição, o T-bet, que ativa o gene do IFN- γ na célula T e também induz a expressão da subunidade sinalizadora do receptor da IL-12. Essas células T agora estão comprometidas a tornarem-se células T_H1. A citocina IL-12, novamente produzida pelas células da resposta imune inata, como as células dendríticas, pode então atuar por meio de seu receptor, por uma via de sinalização que ativa a STAT4 para promover a posterior expansão e a diferenciação das células T_H1 comprometidas. Essas T_H1 efetoras irão produzir grande quantidade de IFN- γ quando reconhecerem o antígeno na célula-alvo, reforçando o sinal para a diferenciação de mais células T_H1. Assim, o reconhecimento de um determinado tipo de patógeno pelo sistema imune inato inicia uma cadeia de reações que liga a resposta imune inata à resposta imune adaptativa. Por exemplo, infecções bacterianas induzem as células dendríticas e macrófagos a produzirem IL12, favorecendo a produção de células efetoras T_H1. Essas promovem as funções efetoras, como a ativação de macrófagos, a qual é necessária para eliminar as infecções causadas por micobactéria e *Listeria*, por exemplo, e fornece o auxílio para a produção de anticorpos contra bactérias extracelulares.

O desenvolvimento T_H2 é favorecido por um sinal 3 distinto, neste caso a IL-4 (ver Figura 8.29). Essa citocina é a mais potente ativadora da indução do desenvolvimento T_H2 a partir das células T CD4. O sinal da IL-4, se encontrado enquanto as células T virgens estão sendo ativadas pelo antígeno, ativa a STAT6, que promove a expressão do fator de transcrição GATA-3 na célula T. O GATA-3 é um poderoso ativador dos genes de várias citocinas caracteristicamente produzidas por células T_H2, que inclui a IL-4 e também induz sua própria expressão. Dessa maneira, o GATA-3 induz e mantém a diferenciação T_H2. Ainda não está definido se há uma única fonte distinta para a IL-4 que inicialmente ativa a resposta T_H2. Recentes evidências têm sugerido que determinadas proteínas secretadas por células dendríticas ativadas podem levar à ativação dos genes da IL-4 e GATA-3 nas células T, iniciando, assim, a cascata de retroalimentação positiva para a diferenciação das células T_H2 como resultado da secreção continuada da IL-4. Acredita-se que esses sinais das células dendríticas podem ser ligantes para o receptor Notch nas células T (já discutido no Capítulo 7 em relação ao seu papel no desenvolvimento das células T no timo). Embora os detalhes ainda estejam incompletos, parece

Figura 8.29 A variação no sinal 3 faz com que as células T CD4 virgens adquiram vários tipos distintos de funções efetoras. As células T CD4 virgens respondem a complexos peptídeo específico:MHC de classe II e a moléculas coestimuladoras produzindo IL-2 e proliferando. As células apresentadoras de antígenos, principalmente as células dendríticas, produzem várias citocinas ou expressam proteínas de superfície celular que atuam como sinal 3 para induzir o desenvolvimento das células T CD4 em células efetoras distintas. A forma específica do sinal 3 depende das condições do ambiente, como a exposição a vários patógenos. Quando os patógenos estão ausentes, uma abundância relativa de TGF- β e ausência de IL-6, IFN- γ e IL-2 favorece o desenvolvimento de células T_{reg} adaptativas que expressam o FoxP3. Logo no início da infecção, a IL-6 produzida pelas células dendríticas atua juntamente com o TGF- β para induzir as células T_H17 a expressarem o fator de transcrição ROR- γ T, o qual é amplificado pela IL-23. Mais tarde, as células dendríticas e outras células apresentadoras de antígenos produzem citocinas que promovem T_H1 (IFN- γ e IL-12) ou T_H2 (IL-4 e ligantes Notch) e inibe o desenvolvimento de células T_H17. As células T_H1 e T_H2 expressam os fatores de transcrição T-bet e GATA-3, respectivamente. Outras subpopulações reguladoras adaptativas (T_R1 e T_H3) requerem a sinalização da IL-10 durante a diferenciação das células T CD4. São apresentadas as características das citocinas produzidas por cada subpopulação efetora.

que os ligantes para o Notch possam ser produzidos por células dendríticas sob determinadas condições e que a sinalização do Notch aumenta a transcrição do gene da IL-4 nas células T *in vitro*.

As células T_H1 e T_H2 têm sido analisadas em detalhes porque foram desenvolvidas condições que permitem que elas sejam produzidas e mantidas em abundância *in vitro*. Outra subpopulação funcional de células CD4 tem sido reconhecida mais recentemente e suas propriedades e condições sob as quais elas se diferenciam ainda não estão bem caracterizadas. As células CD4 T_H17 são identificadas por sua capacidade de produzir a citocina IL-17, e não o IFN- γ e a IL-4, e foram reconhecidas recentemente como uma linhagem efetora distinta (ver Figura 8.29). As células T CD4 virgens se comprometem com a linhagem T_H17 na presença da IL-6 e do fator de crescimento e transformação β (TGF- β), mas na ausência de IL-4 e IL-12 elas expressam o receptor para a citocina IL-23, ao invés do receptor para a IL-12 expresso pelas células T_H1. Acredita-se que o comprometimento com a linhagem T_H17 esteja sob o controle do fator de transcrição ROR γ T, o qual é induzido nessas condições e coordena a expressão do receptor da IL-23. A expansão e o posterior desenvolvimento da atividade efetora T_H17 parecem necessitar da IL-23 de maneira similar à necessidade da IL-12 para as respostas T_H1 eficazes.

A outra subpopulação de células T efectoras que pode se diferenciar das células T CD4 virgens são as células T reguladoras adaptativas (ver Figura 8.29). Elas produzem as citocinas IL-10 e TGF- β , as quais inibem, ao invés de ativar, a resposta das células T. Essas citocinas inibidoras fornecem a essas células a atividade reguladora, a qual é importante na manutenção da autotolerância durante uma forte resposta imune contra um patógeno.

As consequências da indução do desenvolvimento dessas várias subpopulações CD4 são profundas. A produção seletiva de células T_H1 leva à imunidade mediada por células e à produção de classes de anticorpos opsonizantes (predominantemente IgG), ao passo que a produção predominante de células T_H2 proporciona imunidade humoral, especialmente IgM, IgA e IgE. As células T_H17 parecem ser importantes no recrutamento de neutrófilos para controlar os estágios iniciais de uma infecção, e a subpopulação de células T reguladoras contém a inflamação e mantém a tolerância.

Um exemplo impressionante da diferença que distintas subpopulações de células T podem causar no resultado de uma infecção é observado na lepra, uma doença causada por uma infecção pelo *Mycobacterium leprae*. O *M. leprae* como o *M. tuberculosis* cresce nas vesículas dos macrófagos e a defesa eficaz do hospedeiro requer a ativação dos macrófagos pelas células T_H1. Em pacientes com **lepra tuberculóide**, onde as células T_H1 são preferencialmente induzidas, poucas bactérias são encontradas vivas, pouco anticorpo é produzido e, embora ocorram danos na pele e nos nervos periféricos decorrentes da resposta inflamatória associada à ativação dos macrófagos, a doença progride lentamente e o paciente normalmente sobrevive. Entretanto, quando as células T_H2 são preferencialmente induzidas, a principal resposta é humoral, os anticorpos produzidos não podem atingir as bactérias intracelulares e o paciente desenvolve a **lepra lepromatosa**, na qual a *M. leprae* cresce abundantemente nos macrófagos, causando grande destruição dos tecidos, o que eventualmente será fatal.

8-20 As células T CD4 reguladoras estão envolvidas no controle da resposta imune adaptativa

As células T reguladoras encontradas na periferia são um grupo heterogêneo de células com diferentes origens de desenvolvimento. Uma subpopulação de células T reguladoras torna-se comprometida com o destino regulador durante seu desenvolvimento no timo (ver Seção 7-18). Estas são as células T reguladoras naturais (T_{reg} naturais). Elas são células CD4 positivas que também expressam a cadeia α do receptor de IL-2 (CD25) e altos níveis do receptor de selectina-L, o CD62L, e representam cerca de 10-15% das células T CD4 na circulação humana. As células T_{reg}

naturais expressam o fator de transcrição FoxP3, o qual interfere com a interação entre AP-1 e NFAT e o promotor da IL-2, impedindo a ativação da transcrição do gene da IL-2 (ver Seção 8-13). As células T_{reg} naturais são células T potencialmente autorreativas que expressam os receptores de células T $\alpha:\beta$ convencionais e parecem ser selecionadas no timo por meio da ligação de alta afinidade às moléculas do MHC contendo autopeptídeos. Ainda não se sabe se elas são ativadas para expressar suas funções reguladoras na periferia pelos mesmos ligantes que as selecionaram no timo ou por outros antígenos próprios ou estranhos. Uma vez ativadas, elas podem mediar seus efeitos de maneira dependente de contato, embora algumas evidências sugiram que elas também podem atuar secretando IL-10 e TGF- β , citocinas que inibem a proliferação de células T (ver Figura 8.29). A IL-10 também pode afetar a diferenciação das células dendríticas, inibindo a secreção de IL-12 e prejudicando sua capacidade de promover a ativação de células T e diferenciação de células T_H1 . A deficiência da função das células T_{reg} naturais está envolvida nas síndromes autoimunes severas e são descritas detalhadamente no Capítulo 14. Tem sido demonstrado que, além de sua capacidade de impedir doenças autoimunes *in vivo*, as células T_{reg} naturais impedem a proliferação de células T antígeno-específicas e a proliferação de células T em resposta a células alogênicas *in vitro*.

As células T reguladoras adaptativas, ao contrário, desenvolvem-se na periferia a partir de células T CD4 virgens não-comprometidas (ver Figura 8.29). Elas são um grupo heterogêneo que inclui várias subpopulações de células T com diferentes fenótipos, diferentes propriedades e diferentes condições que favorecem sua diferenciação. Uma subpopulação dessas células T reguladoras adaptativas, denominada T_H3 , é encontrada no sistema imune de mucosa (ver Seção 11-13). As células T_H3 produzem IL4, IL-10 e TGF- β . Elas se distinguem das células T_H2 pela produção de TGF- β . As células T_H3 podem estar predominantemente na mucosa de origem e ser ativadas pela apresentação de antígeno da mucosa. Elas parecem atuar para impedir ou controlar as respostas imunes de mucosa, as quais formam uma barreira contra um mundo repleto de microrganismos. A ausência dessas células está relacionada a doenças autoimunes do intestino ou à doença inflamatória intestinal. Grandes doses orais de autoantígenos administradas a animais experimentais, que induzem tolerância oral (ver Seção 11-13), pode levar algumas vezes à falta de sensibilidade a esses antígenos quando forem administrados por outras vias e impedir o desenvolvimento de doenças autoimunes. A indução da tolerância oral leva à produção ou expansão de células T_H3 , as quais podem atuar neste mecanismo.

Outra subpopulação de células T reguladoras adaptativas é denominada T_R1 . As células T_R1 têm sido produzidas *in vitro* e provavelmente estão presentes *in vivo*. As células T_R1 podem ser cultivadas *in vitro* na presença de altas concentrações de IL-10 e seu desenvolvimento é favorecido por IFN- α . Elas secretam uma citocina inibidora, o TGF- β , mas não a IL-4, o que permite distingui-la das células T_H3 . A origem natural das células T_R1 ainda não está bem esclarecida. Células dendríticas imaturas apresentando antígenos na ausência de estímulos inflamatórios podem ser responsáveis pela presença do IFN- α e IL-10 que iniciam o seu desenvolvimento.

Mais recentemente, outra subpopulação de células T reguladoras foi descrita, na qual a expressão do FoxP3 é induzida por células T CD4 virgens na periferia sob condições onde há predominância de TGF- β , ao invés de IFN- γ , IL-12 ou IL-4 no ambiente. Essas células T CD4 reguladoras adaptativas podem produzir o TGF- β e exercer supressão direta por meio de outros mecanismos. O relacionamento entre essas células e as células T_H3 e T_R1 ainda não está bem esclarecido.

A IL-10 inibe as respostas de células T diretamente pela redução da produção de IL-2, TNF- α e IL-5 pelas células T e indiretamente inibindo a apresentação de antígenos pela redução da expressão das moléculas do MHC e moléculas coestimuladoras pelas células apresentadoras de antígenos. De modo similar, o TGF- β bloqueia a produção de citocina pelas células T, a divisão celular e a capacidade de matar. Nem todos os efeitos da IL-10 e do TGF- β são imunossupressores; entretanto, a IL-10 pode aumentar a sobrevivência das células B e a maturação das células plasmáticas

e aumentar a atividade das células T CD8. Entretanto, o efeito dominante *in vivo* da IL-10 e do TGF- β são imunossupressores, como demonstrado em camundongos deficientes dessas citocinas, os quais são propensos a doenças autoimunes.

Resumo

O primeiro passo crucial na imunidade adaptativa é a ativação ou instrução de células T virgens antígeno-específicas pelas células apresentadoras de antígenos nos tecidos linfoides e órgãos pelos quais passam constantemente. A característica mais diferenciada das células apresentadoras de antígeno é a expressão de moléculas coestimuladoras na superfície celular, dentre as quais as moléculas B7 são as mais importantes na resposta natural contra infecção. As células T virgens respondem ao antígeno somente quando uma célula apresentadora de antígeno apresenta o antígeno específico ao receptor de célula T e uma molécula B7 para CD28, que é o receptor para B7 na célula T.

A ativação das células T virgens leva a sua proliferação e à diferenciação de sua progênie em células T efetoras. A proliferação e a diferenciação dependem da produção de citocinas, principalmente IL-2, que se liga a um receptor de alta afinidade na célula T ativada. Células T cujos receptores de antígeno são ligados na ausência de sinais coestimuladores não produzem IL-2, tornam-se anérgicas ou morrem. Este duplo requisito, ligação ao receptor e coestimulação pela mesma célula apresentadora de antígeno, auxilia para impedir que as células T virgens respondam a autoantígenos das células de seu próprios tecidos que não possuem atividade coestimuladora.

As células T em proliferação estimuladas pelo antígeno se desenvolvem em células T efetoras, evento crítico na maioria das respostas adaptativas. Várias formas do sinal 3 contribuem para o tipo de célula T efetora que se irá desenvolver em resposta a uma infecção. A natureza do sinal 3, por sua vez, é influenciada pela resposta produzida pelo sistema imune inato quando este reconhece o patógeno. Uma vez que um clone de célula T expandido adquire função efetora, sua progênie pode atuar em qualquer célula-alvo que apresente o antígeno em sua superfície. As células T efetoras desempenham funções variadas. As células T citotóxicas CD8 reconhecem células infectadas por vírus e as matam. As células efetoras T_H1 promovem a ativação dos macrófagos e juntas atuam na imunidade mediada por células. Tanto as células T_H1 quanto as células T_H2 coordenam a ativação das células B para a produção de diferentes classes de anticorpos, direcionando a resposta imune humoral. As células T_H17 intensificam a resposta inflamatória aguda à infecção recrutando neutrófilos para os locais de infecção. A subpopulação de células T CD4 reguladoras controla a resposta imune, produzindo citocinas inibidoras, poupando os tecidos adjacentes de danos colaterais.

Propriedades gerais das células T efetoras e suas citocinas

Todas as funções efetoras de células T envolvem a interação de uma célula T efetora com uma célula-alvo exibindo um antígeno específico. As proteínas efetoras das células T têm como objetivo as células-alvo por mecanismos que são ativados pelo reconhecimento do antígeno. O mecanismo de focalização é comum a todos os tipos de células T efetoras, ao passo que suas ações efetoras dependem da gama de proteínas de membrana e proteínas secretadas que elas expressam ou secretam após a ligação do seu receptor de antígeno. Os diferentes tipos de células T efetoras são especializados em enfrentar diferentes tipos de patógenos, e as moléculas efetoras que elas estão programadas para produzir causam efeitos distintos e apropriados nas células-alvo.

8-21 As interações das células T efetoras com as células-alvo são iniciadas pelas moléculas de adesão celular sem especificidade ao antígeno

Uma vez que uma célula T efetora tenha completado sua diferenciação nos tecidos linfoides, ela deve encontrar as células-alvo que apresentam o complexo peptídeo:MHC que ela possa reconhecer. Algumas células T_H2 encontram suas células B-alvo sem deixar o tecido linfóide, como será discutido mais adiante no Capítulo 9. Entretanto, a maioria das células T efetoras migram de seu local de ativação nos tecidos linfoides e entra na circulação sanguínea pelo ducto torácico. Devido às alterações de superfície celular que ocorreram durante a diferenciação, elas agora podem migrar para os tecidos, especialmente para os locais de infecção. Elas são guiadas pelas alterações em moléculas de adesão expressas no endotélio dos vasos sanguíneos locais e por fatores quimiotáticos, como resultado de uma infecção.

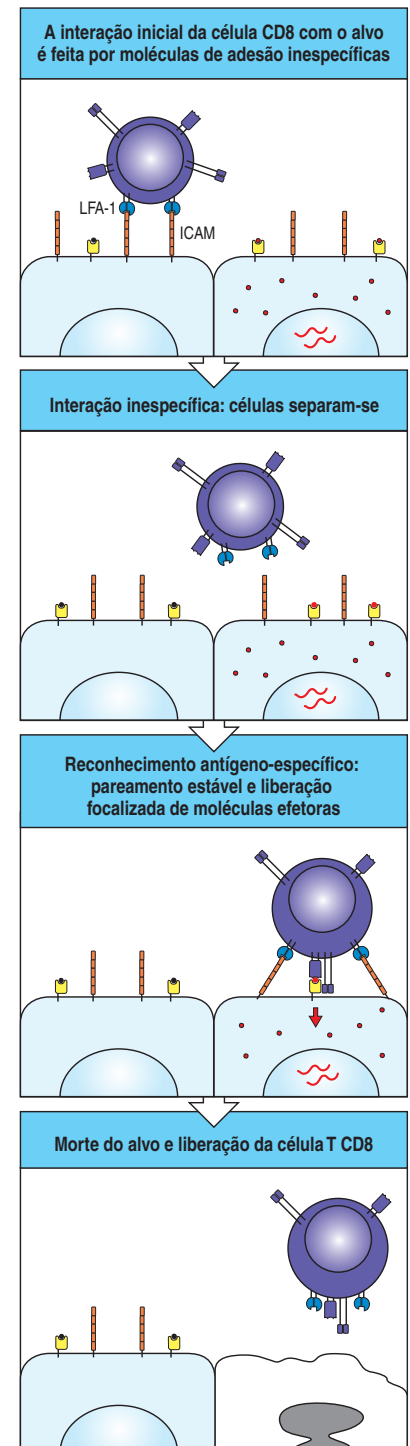
A união inicial de uma célula T efetora ao seu alvo, assim como a das células T virgens às células apresentadoras de antígeno, é uma interação antígeno-inespecífica mediada pelas moléculas de adesão LFA-1 e CD2. Os níveis de LFA-1 e CD2 é duas a quatro vezes mais alto nas células T efetoras do que nas células T virgens, e, assim, as células T efetoras podem se ligar eficientemente a células-alvo que possuem níveis mais baixos de ICAMs e CD58 na sua superfície do que as células apresentadoras de antígeno. Essa interação é transitória, a menos que o reconhecimento do antígeno na célula-alvo pelo receptor de célula T ative um aumento da afinidade do LFA-1 da célula T pelo seu ligante. A célula T então se liga mais fortemente ao seu alvo, permanecendo ligada até a liberação de suas moléculas efetoras. As células T efetoras CD4, que ativam os macrófagos ou induzem as células B a secretarem anticorpos, devem manter contato com seus alvos durante períodos relativamente longos. Em contraste, as células T citotóxicas podem ser observadas sob microscópio ligando-se e separando-se de alvos sucessivos, de modo relativamente rápido, à medida que os alvos são mortos (Figura 8.30). A morte da célula-alvo ou alguma mudança local na célula T permite que a célula T efetora se dissocie e procure um novo alvo. Não se sabe o modo como as células T efetoras CD4 se destacam de seus alvos sem antígenos, embora algumas evidências sugerem que a ligação do CD4 às moléculas do MHC de classe II sem o comprometimento do receptor de célula T forneça um sinal para o desligamento da célula.

8-22 A ligação do complexo do receptor de célula T dirige a liberação de moléculas efetoras direcionando-as para as células-alvo

Quando se ligam ao complexo peptídeo antigênico específico:MHC ou ao complexo peptídeo próprio:MHC próprio, os receptores de células T e seus correceptores associados se agregam no local de contato célula-célula, formando o chamado **complexo de adesão supramolecular (SMAC)** ou **sinapse imunológica**. Outras moléculas de superfície também se agregam ali. Por exemplo, a forte ligação do LFA-1 ao ICAM-1 induzida pela ligação do receptor de célula T cria uma vedação molecular que circunda o receptor de célula T e seu correceptor (Figura 8.31).

Figura 8.30 Interações das células T com seus alvos envolvem inicialmente moléculas de adesão inespecíficas. A principal interação inicial é entre LFA-1 na célula T, ilustrada aqui como uma célula T CD8 citotóxica, e ICAM-1 ou ICAM-2 na célula-alvo (quadro superior). Esta ligação sozinha permite que a célula T permaneça em contato com a célula-alvo e vasculhe sua superfície para a presença de complexos MHC:peptídeo. Se a

célula-alvo não possui o antígeno específico, a célula T se desliga (segundo quadro) e pode procurar outros alvos potenciais até que encontre o antígeno específico (terceiro quadro). A sinalização por meio do receptor de célula T aumenta a força dessas interações de adesão, prolongando o contato entre as duas células e estimulando a célula T a liberar suas moléculas efetoras. Então a célula T é liberada (quadro inferior).



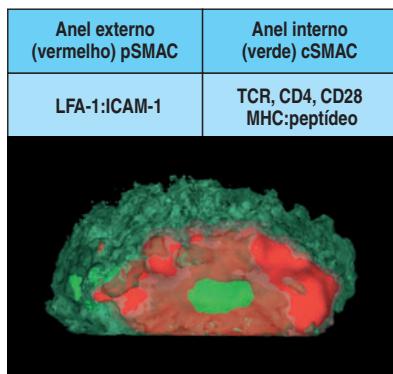


Figura 8.31 A área de contato entre uma célula T efetora e seu contato forma uma “sinapse imunológica”. Micrografia de fluorescência confocal da área de contato entre uma célula T CD4 e uma célula B (visto de uma das células). A região de contato, chamada de complexo supramolecular de adesão, ou SMAC, está organizada em duas regiões distintas, a mais externa

ou periférica (pSMAC) e a central (cSMAC). O anel externo vermelho mostrado aqui é composto de LFA-1 na célula T e seus contrarreceptores na célula-alvo, enquanto as moléculas que se agrupam no centro do anel (em verde) incluem o receptor de célula T, ligado ao seu complexo MHC:peptídeo, o correceptor CD4 e CD28. (Fotografia cortesia de A. Kupfer.)

O agrupamento dos receptores de células T sinaliza a reorientação do citoesqueleto, que polariza a célula efetora de modo que ela concentre a liberação de moléculas efetoras no local de contato com a célula-alvo, como ilustrado na Figura 8.32, que mostra uma célula T citotóxica. Um importante intermediário no efeito da sinalização da célula T efetora no citoesqueleto é a proteína da síndrome de Wiscott-Aldrich (WASP), cujo defeito resulta na incapacidade das células T em polarizarem, entre outros efeitos, causando uma síndrome de deficiência imune que deu o nome à proteína (ver Seção 12-15). A WASP é ativada pela sinalização do receptor de células T por várias vias, por exemplo, por uma proteína adaptadora denominada Nck ou pela pequena proteína ligadora de GTP Cdc42 e Rac1, as quais são ativadas pela proteína adaptadora Vav. A polarização da célula inicia-se com a reorganização local do citoesqueleto de actina cortical no local de contato, levando à reorientação dos centros organizadores de microtúbulos (MTOC), onde os microtúbulos do citoesqueleto são produzidos, e do complexo de Golgi, através do qual passam a maioria das proteínas que serão secretadas. Nas células T citotóxicas, a reorientação do citoesqueleto destina-se à exocitose dos grânulos citotóxicos pré-formados no local de contato com a célula-alvo. A polarização da célula T também focaliza a secreção de moléculas efetoras solúveis cuja síntese *de novo* é induzida pela ligação ao receptor de célula T. Por exemplo, a citocina IL-4 secretada, que é a principal molécula efetora das células T_H2, está concentrada e confinada ao local de contato com a célula-alvo (ver Figura 9.6).

Assim, o receptor de célula T antígeno-específico controla a liberação de sinais efetores de três maneiras: ele induz uma forte ligação das células efetoras aos seus alvos celulares, criando um espaço limitado onde essas moléculas efetoras ficam concentradas; ele direciona a liberação dessas moléculas para o local de contato pela indução da reorientação do aparelho secretor da célula efetora; e ele provoca a síntese e a secreção dessas moléculas. Todos esses mecanismos contribuem para a ação de moléculas efetoras nas células portadoras do antígeno-específico. Dessa forma, a atividade das células T efetoras é altamente seletiva para as células-alvo adequadas, mesmo que as próprias moléculas efetoras não sejam antígeno-específicas.

8-23 As funções efetoras das células T são determinadas por uma gama de moléculas efetoras que elas produzem

As moléculas efetoras produzidas pelas células T efetoras pertencem a duas amplas classes: as **citotoxinas**, as quais são armazenadas em grânulos citotóxicos especializados e liberadas pelas células T citotóxicas CD8 (ver Figura 8.32), e as citocinas e proteínas associadas à membrana, que são sintetizadas *de novo* por todas as células T efetoras. As citotoxinas são as principais moléculas efetoras das células T citotóxicas e serão discutidas na Seção 8-28. Sua liberação deve ser rigidamente regulada, pois elas não são específicas. Elas podem penetrar na bicamada lipídica e ativar a apoptose em qualquer célula. Por outro lado, as células T efetoras CD4 atuam principalmente pela produção de citocinas e de proteínas associadas à membrana, e suas ações estão restritas às células portadoras de moléculas do MHC de classe II e que expressam receptores para essas proteínas.

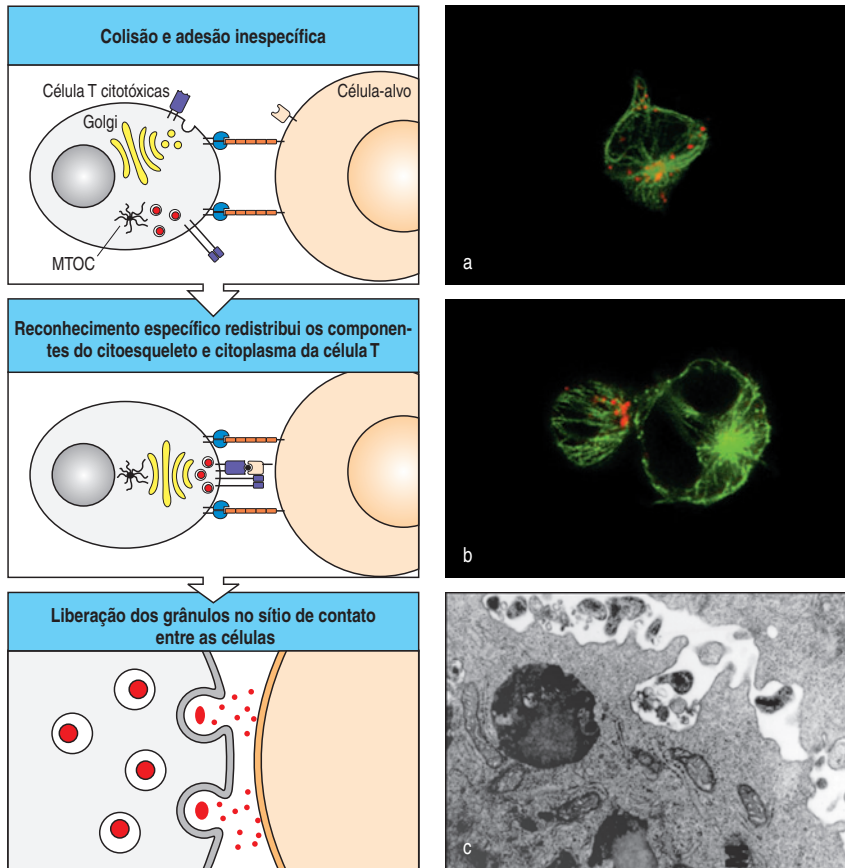


Figura 8.32 A polarização das células T durante a interação antígeno-específica permite que as moléculas efetoras sejam focalizadas na célula-alvo portadora do antígeno. O exemplo ilustrado aqui é uma célula T CD8 citotóxica. Células T citotóxicas contêm lisossomos especializados chamados de grânulos líticos (mostrados em vermelho nos quadros à esquerda), que contêm proteínas citolíticas. A ligação inicial a uma célula-alvo por meio de moléculas de adesão não tem nenhum efeito na localização dos grânulos líticos. A ligação do receptor de célula T faz com que a célula T se torne polarizada: a reorganização dentro do citoesqueleto cortical de actina no sítio de contato alinha o centro organizador de microtúbulos (MTOC), que, por sua vez, alinha o aparato secretor, incluindo o complexo de Golgi em direção à célula-alvo. As proteínas estocadas nos grânulos líticos derivados do Golgi são, então, direcionadas especificamente à célula-alvo. A fotomicrografia no quadro a mostra uma célula T CD8 isolada. O citoesqueleto de microtúbulos está corado em verde, e os grânulos líticos, em vermelho. Note como os grânulos líticos estão dispersos pela célula T. O quadro b mostra uma célula T CD8 ligada a uma célula-alvo (maior). Os grânulos líticos estão agora agrupados no sítio de contato entre as duas células, na célula T. A eletromicrografia mostrada no quadro c ilustra a liberação dos grânulos de uma célula T citotóxica. (Quadros a e b cortesia de G. Griffiths. Quadro c cortesia de E. Podack.)

As principais moléculas efetoras das células T estão resumidas na Figura 8.33. As citocinas são um grupo diverso de proteínas e as revisaremos brevemente, antes de discutirmos as citocinas de células T e suas ações. Citocinas solúveis e moléculas associadas à membrana frequentemente atuam em conjunto para mediar esses efeitos.

8-24 As citocinas podem atuar localmente ou à distância

Citocinas são pequenas proteínas solúveis secretadas por uma célula, que pode alterar o comportamento ou as propriedades da própria célula ou de outra célula. Elas são produzidas por muitas células além daquelas do sistema imune. Já discutimos a liberação de citocinas pelas células fagocíticas no Capítulo 2, onde tratamos das reações inflamatórias que são importantes para a imunidade inata. Aqui estamos preocupados principalmente com as citocinas que medeiam as funções efetoras das células T. As citocinas produzidas pelos linfócitos são frequentemente conhecidas como **linfocinas**, mas essa nomenclatura pode ser confusa, pois algumas linfocinas também são secretadas por células não-linfoides; assim, utilizaremos o termo genérico “citocinas” para todas essas moléculas. A maioria das citocinas produzidas por células T recebe o nome de **interleucina (IL)**, seguido por um número, como já encontrado neste capítulo. As citocinas produzidas pelas células T estão descritas na Figura 8.34, e uma lista mais completa das citocinas de interesse imunológico está no Apêndice III. A maioria das citocinas possui múltiplos efeitos biológicos distintos quando testadas em altas concentrações em análises biológicas *in vitro*. O rompimento direcionado dos genes de citocinas e seus receptores em camundongos nocautes tem auxiliado a elucidar seus papéis fisiológicos (ver Apêndice I, Seção A-47).

Células T CD8: peptídeo + MHC de classe I		Células T CD4: peptídeo + MHC de classe II							
Células T citotóxicas (matadoras)		Células T _H 1		Células T _H 2		Células T _H 17		Células T _{reg}	
Moléculas efetoras citotóxicas	Outras	Moléculas efetoras ativadoras de macrófagos	Outras	Moléculas efetoras ativadoras de células B	Outras	Recrutamento de neutrófilos	Outras	Citocinas supressoras	Outras
Perforinas Granzimas Granulísina Ligante Fas	IFN- γ LT- α TNF- α	IFN- γ GM-CSF TNF- α Ligante Fas	IL-3 LT- α CXCL2 (GRO β)	IL-4 IL-5 IL-13 Ligante CD40	IL-3 GM-CSF IL-10 TGF- β CCL11 (eotaxina) CCL17 (TARC)	IL-17A IL-17F IL-6	TNF CXCL1 (GRO α)	IL-10 TGF- β	GM-CSF

Figura 8.33 Os diferentes tipos de subpopulações de células T efetoras produzem distintas moléculas efetoras. As células T CD8 são predominantemente células T matadoras que reconhecem complexos peptídeo:MHC de classe I. Elas liberam perforinas (que auxiliam na liberação das granzimas nas células-alvo), granzimas (que são pró-teases ativadas intracelularmente para iniciar apoptose da célula-alvo) e com frequência citocina IFN- γ . Uma das moléculas de membrana expressa nas células T CD8 é o ligante de Fas (CD178). Quando esse se liga ao Fas (CD95) em uma célula-alvo, ele ativa a apoptose da célula que expressa Fas. As várias subpopulações funcionais de células T CD4 reconhecem complexos peptídeo:MHC de classe II. As células T_H1 são especializadas em ativar macrófagos que estão infectados ou ingeriram patógenos. Elas secretam IFN- γ para ativar a célula infectada, assim como outras moléculas efetoras. Elas podem também expressar o ligante de CD40 e/ou ligante Fas. O ligante CD40 leva à ativação da célula-alvo, e o ligante Fas leva à morte das células que expressam o Fas; portanto, a função das células T_H1 é influenciada fortemente pelo tipo de molécula expressa. As células T_H2 são especializadas na produção de respostas imunes contra parasitas e também de respostas alérgicas. Elas fornecem o auxílio para a ativação de células B e secreção dos fatores de crescimento de células B, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. A principal molécula efetora ligada à membrana expressa pelas células T_H2 é o ligante de CD40, que se liga ao CD40 na célula B e induz a proliferação das células B e troca de isotipo (ver Capítulo 9). As células T_H17 produzem membros da família da IL-17 e IL-6 e promovem a inflamação aguda, auxiliando no recrutamento de neutrófilos para os locais de infecção. As células T_{reg}, que podem ser de vários tipos, produzem citocinas inibidoras, como a IL-10 e o TGF- β , exercendo ações inibidoras por meio de mecanismos ainda desconhecidos dependentes do contato célula-célula.

A principal citocina produzida pelas células T CD8 efetoras é o interferon- γ (IFN- γ), o qual pode bloquear a replicação viral ou mesmo levar à eliminação do vírus sem matar a célula infectada. Subpopulações de células CD4 efetoras liberam uma série de citocinas diferentes, mas que se sobrepõem, definindo suas diferentes ações na imunidade. As células T_H17 secretam IL-17, IL-6, TNF e a quimiocina CXCL1, e todas atuam no recrutamento de neutrófilos para os locais de infecção no início da resposta imune adaptativa. As células T_H1 secretam IFN- γ , que é a principal citocina ativadora de macrófago, e a LT- α (também chamada de linfotóxica ou TNF- β), a qual ativa macrófagos, inibe as células B e é diretamente citotóxica para algumas células. As células T_H2 secretam IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, além de possuírem o ligante de CD40 na sua superfície, todos capazes de ativar células B, e IL-10, que inibe a ativação de macrófagos. Durante os primeiros estágios de ativação, desde que os sinais coestimuladores estejam presentes, as células T CD4 produzem IL-2 e somente pequenas quantidades de IL-4 e IFN- γ .

Já discutimos na Seção 8-22 como a ligação do receptor de células T pode orquestrar a liberação polarizada dessas citocinas de modo a concentrá-las no local de contato com a célula-alvo. Além disso, a maioria das citocinas solúveis tem ação local e atua em sinergia com moléculas efetoras ligadas à membrana. O efeito de todas essas moléculas, portanto, é combinatório, e como as moléculas efetoras ligadas à membrana podem ligar-se somente a receptores nas células com as quais estão interagindo, é um outro mecanismo pelo qual o efeito seletivo das citocinas é focalizado nas células-alvo. O efeito de algumas citocinas é confinado às células-alvo pela regulação estrita de sua síntese. A síntese de citocinas como IL-2, IL-4 e IFN- γ é controlada pela instabilidade do mRNA (ver Seção 8-13), de modo que a sua secreção pelas células T não continue depois de terminada a interação com a célula-alvo.

Algumas citocinas, porém, possuem efeitos mais distantes. A IL-3 e o GM-CSF (ver Figura 8.34) são liberados por células T_H1 e T_H2 e atuam nas células da medula óssea para estimular a produção de macrófagos e granulócitos, que são importantes células efetoras não-específicas da imunidade humoral e da imunidade mediada por células. A IL-3 e o GM-CSF também estimulam a produção de células dendríticas a partir de células precursoras da medula óssea. As células T ativadas predominantes das reações alérgicas são as células T_H2, e a IL-5 que elas produzem pode aumentar a produção de eosinófilos, os quais contribuem para a fase tardia das reações alérgicas (ver Capítulo 13). Ainda não se conhece como os efeitos locais e a distância podem refletir as quantidades de citocinas liberadas, até que ponto a liberação dessas citocinas é dirigida às células-alvo e a sua estabilidade *in vivo*.

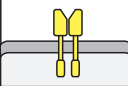
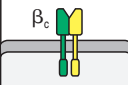
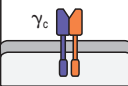
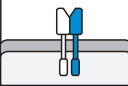
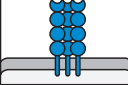

Citocina	Fonte de célula T	Efeitos em					Efeitos no nocaute gênico
		Células B	Células T	Macrófagos	Células hematopoiéticas	Outras células somáticas	
Interleucina-2 (IL-2)	T virgens, T _H 1, alguns CD8	Estimula o crescimento e a síntese da cadeia J	Crescimento	–	Estimula crescimento de células NK	–	↓Resposta de células T, IBD
Interferon-γ (IFN-γ)	T _H 1, CTL	Diferenciação: síntese de IgG2a (camundongo)	Inibe T _H 2 crescimento celular	Ativação, ↑MHC de classes I e II	Ativa células NK	Antiviral ↑MHC de classes I e II	Suscetível a micobactérias e a alguns vírus
Linfotóxina (LT, TNF-β)	T _H 1, alguns CTL	Inibe	Mata	Ativa, induz produção de NO	Ativa neutrófilos	Mata fibroblastos e células tumorais	Ausência de linfonodos, baço desorganizado
Interleucina-4 (IL-4)	T _H 2	Ativação, crescimento, IgG1, IgE indução de ↑MHC de classe I	Crescimento, sobrevivência	Inibe ativação de macrófagos	↑ Crescimento de mastócitos	–	Sem T _H 2
Interleucina-5 (IL-5)	T _H 2	Camundongo: diferenciação, síntese de IgA	–	–	↑ Crescimento e diferenciação de eosinófilos	–	Redução da eosinofilia
Interleucina-10 (IL-10)	T _H 2 (algumas T _H 1 humanas), Treg	↑MHC de II classe	Inibe T _H 1	Inibe a liberação de citocinas	Coestimula crescimento de mastócitos	–	IBD
Interleucina-3 (IL-3)	T _H 1, T _H 2 alguns CTL	–	–	–	Fator de crescimento para células progenitoras hematopoiéticas (multi-CSF)	–	–
Fator de necrose tumoral-α (TNF-α)	T _H 1, algumas T _H 2 alguns CTL	–	–	Ativa, induz produção de NO	–	Ativa o endotélio microvascular	Resistência à sepse Gram-negativa
Fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)	T _H 1, algumas T _H 2 alguns CTL	Diferenciação	Inibe crescimento?	Ativação, diferenciação em células dendríticas	↑Produção de granulócitos e macrófagos (mielopoiese) e células dendríticas	–	–
Fator de transformação e crescimento-β (TGF-β)	Células T CD4 (T _{reg})	Inibe crescimento; fator de troca para IgA	Inibe crescimento, promove sobrevivência	Inibe ativação	Ativa neutrófilos	Inibe/estimula crescimento celular	Morte em ~ 10 semanas
Interleucina-17 (IL-17)	Células T CD4 (T _H 17) macrófagos	–	–	–	Estimula o recrutamento de neutrófilos	Estimula a secreção de quimiocinas pelos fibroblastos e células epiteliais	–

8-25 As citocinas e seus receptores classificam-se em famílias distintas de proteínas estruturalmente relacionadas

As citocinas podem ser agrupadas pela sua estrutura em diferentes famílias, e seus receptores também podem ser agrupados da mesma forma (Figura 8.35). No Capítulo 2, vimos alguns membros dessas famílias e fizemos um resumo sobre as quimiocinas (ver Seção 2-24). Iremos nos focalizar aqui nas hematopoietinas, na família do TNF e do IFN-γ, devido ao seu importante papel na função efetora das células T. Os membros da família do TNF atuam como trímeros, a maioria dos quais ligados à membrana e muito distintos das outras citocinas por suas propriedades. Apesar disso, eles compartilham algumas propriedades importantes com as citocinas solúveis

Figura 8.34 A nomenclatura e as funções das citocinas de células T bem definidas. As principais ações estão descritas nos quadros. Cada citocina tem múltiplas atividades em diferentes tipos celulares. A mistura de citocinas secretada por um dado tipo de célula produz muitos efeitos, daí o nome “rede de citocinas”. As principais atividades de citocinas efetoras estão destacadas em vermelho. ↑, aumento; ↓, decréscimo; CTL, linfócito citotóxico; NK, célula natural killer; CSF, fator estimulador de colônia; IBD, doença inflamatória celíaca; NO, óxido nítrico.

Figura 8.35 Os receptores de citocinas pertencem a superfamílias de receptores proteicos, cada um com uma subunidade de estrutura distinta. Muitas citocinas sinalizam por meio de receptores que são membros da superfamília de receptores de hematopoietinas, assim denominada devido ao fato de seu primeiro membro definido ser o receptor de eritropoietina. A superfamília do receptor de hematopoietina inclui receptores homodiméricos e heterodiméricos, os quais são subdivididos em famílias de acordo com sua sequência de proteína e estrutura de subunidade. Os exemplos desta superfamília são apresentados nas três primeiras linhas do quadro. Nestes receptores, uma cadeia frequentemente define a especificidade do ligante do receptor, ao passo que a cadeia β ou γ confere a função de sinalização intracelular. O receptor para a citocina de macrófagos, a IL-6 (ver Capítulo 2), também é membro da superfamília das hematopoietinas, mas sinaliza por meio de uma cadeia acessória diferente de β_c e γ_c . Os receptores para os interferons e as citocinas semelhantes ao interferon são receptores heterodiméricos que constituem outra família de receptores de citocina. Outra família de receptores de citocinas é a família de receptores para o fator de necrose tumoral (TNFR) e a família de receptores de quimiocinas, que fazem parte de uma família muito grande de receptores acoplados à proteína G. Cada membro da família é uma variante que possui uma especificidade distinta e, portanto, possui uma função particular na célula que o expressa. Para a família TNFR, os ligantes atuam como trimeros e podem estar associados à membrana celular, em vez de serem secretados. O diagrama indica os representantes desses receptores que podem ser encontrados neste livro. Alguns desses receptores já foram mencionados neste livro, alguns irão aparecer nos capítulos a seguir e alguns são importantes exemplos para outros sistemas biológicos.

Receptores homodiméricos		Receptores para eritropoietina, hormônio do crescimento
Receptores heterodiméricos com uma cadeia comum		Receptores para IL-13, IL-5 e GM-CSF têm uma cadeia comum, CD131 ou β_c (cadeia β comum)
		Receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 compartilham uma cadeia comum CD132 ou γ_c (cadeia comum γ). O receptor de IL-2 tem ainda uma terceira cadeia, uma subunidade de alta afinidade IL-2R α (CD25)
Receptores heterodiméricos (sem cadeia comum)		Receptores para IL-13, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-10
Família de receptores do TNF		Receptores CD40 I e II do fator de necrose tumoral (TNF), Fas (Apo1, CD95), CD30, CD27, receptor de fator de crescimento de nervo
Família de receptores de quimiocinas		CCR1–10, CXCR1–5, XCR1, CX3CR1

de células T, porque também são sintetizados *de novo* no momento do reconhecimento do antígeno pelas células T, afetando o comportamento das células-alvo.

Muitas das citocinas solúveis produzidas por células T efetoras são membros da família das hematopoietinas. Essas citocinas e seus receptores podem ser ainda divididos em subfamílias com base em sua similaridade funcional e ligação gênica. Por exemplo, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 e GM-CSF são estruturalmente relacionadas, seus genes estão ligados próximos no genoma e todas elas são as principais citocinas produzidas por células T_H2. Além disso, elas ligam-se a receptores muito relacionados, os quais formam uma família de receptores de citocinas. Os receptores de IL-3, IL-5 e GM-CSF compartilham uma cadeia β comum. Outro subgrupo de receptores de citocinas é definido pelo seu uso da cadeia γ do receptor da IL-2. Essa cadeia é compartilhada pelos receptores das citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 e é agora denominada cadeia γ comum (γ_c). Menos relacionado, o receptor do IFN- γ é um membro de uma pequena família de receptores de citocinas com alguma similaridade à família do receptor da hematopoietina. Essa família também inclui os receptores para o IFN- α e IFN- β , e os receptores da IL-10 e IL-13.

Em geral, o relacionamento genético, estrutural e funcional entre as citocinas e seus receptores sugere que elas divergiram em paralelo durante a evolução de suas funções efetoras cada vez mais especializadas. Esses efeitos funcionais específicos dependem de eventos de sinalização intracelulares que são desencadeados pela ligação das citocinas aos seus receptores específicos. Os receptores de hematopoietinas e interferons sinalizam através da via da JAK-STAT e ativam diferentes combinações de STATs com efeitos distintos, como descrito na Seção 8-19.

8-26 As citocinas da família do TNF são proteínas triméricas normalmente associadas à superfície celular

O TNF- α é produzido pelas células T em formas solúveis e associadas à membrana e compostas por três cadeias proteicas idênticas (um homotrímero, ver Figura 2.44). O LT- α (anteriormente conhecido como TNF- β), agora mais conhecido como linfotóxina (LT)- α , pode ser produzido como um homotrímero secretado, mas normalmente está ligado à superfície celular pela formação de heterotrímeros com um terceiro membro dessa família, associado à membrana, o chamado

LT- β . Os receptores para essas moléculas, TNFR-I e TNFR-II, formam homotrímeros quando ligados ao TNF- α ou LT. A estrutura trimérica é característica de todos os membros da família do TNF, e a trimerização do seu receptor induzida pelo ligante parece ser um evento crucial na iniciação da sinalização.

A maioria das células T efetoras expressa membros da família de proteínas TNF como moléculas de superfície celular. As proteínas da família TNF mais importantes na função efetora das células T são TNF- α , LT- α , ligante Fas (CD178) e ligante CD40, sendo que os dois últimos estarão sempre associados à superfície celular. Todas essas proteínas ligam receptores que são membros da família do TNFR. O TNFR-I e o TNFR-II podem interagir com TNF- α ou LT- α , ao passo que os ligantes Fas e CD40 se ligam, respectivamente, às proteínas transmembrana Fas (CD95) e CD40 nas célula-alvo. O Fas contém um domínio de morte na cauda citoplasmática, e a ligação do Fas pelo ligante Fas induz a morte por apoptose nas células portadoras do Fas (ver Figura 6.29). Outros membros da família TNFR, incluindo o TNFR-I, estão também associados aos domínios de morte e também podem induzir a apoptose. Assim, o TNF- α e o LT- α podem induzir apoptose ao ligarem-se ao TNFR-I.

O CD40 é particularmente importante para a função efetora da célula T CD4. Ele é induzido nas células T_H1 e T_H2 e libera sinais de ativação para as células B e macrófagos através do CD40. A cauda citoplasmática do CD40 não possui o domínio de morte, em vez disso, parece estar ligada às proteínas chamadas TRAFs (*TNF-receptor associated factors*, fatores associados ao receptor TNF). O CD40 está envolvido com a ativação de macrófagos e células B, e a ligação do CD40 nas células B promove o crescimento e a troca de isotipo, ao passo que a ligação ao CD40 nos macrófagos induz a secreção de TNF- α e os torna receptivos a concentrações muito mais baixas de IFN- γ . A deficiência na expressão do ligante CD40 está associada à imunodeficiência, como veremos nos Capítulos 9 e 14.

Resumo

As interações entre as células T efetoras e seus alvos são iniciadas pela adesão transitória a um antígeno inespecífico entre as células. As funções efetoras das células T são induzidas somente quando os complexos peptídeos:MHC na superfície da célula-alvo são reconhecidos pelo receptor de uma célula T efetora. Esse reconhecimento instrui a célula T efetora a aderir mais fortemente à célula-alvo portadora do antígeno e a liberar suas moléculas efetoras diretamente na célula-alvo, levando à ativação ou morte desse alvo. As consequências imunológicas do reconhecimento do antígeno por uma célula T efetora são amplamente determinadas pelo conjunto de moléculas efetoras que ela produz ao ligar-se à célula-alvo específica. As células T citotóxicas CD8 armazenam citotoxinas pré-formadas nos seus grânulos citotóxicos especializados, cuja liberação está concentrada no local de contato com a célula-alvo infectada, matando-a sem matar qualquer célula vizinha não-infectada. As citocinas e os membros da família do TNF de proteínas efetoras associadas à membrana são sintetizados *de novo* pela maioria das células T efetoras. As células T_H1 expressam proteínas efetoras que ativam os macrófagos e citocinas que induzem troca de classe para determinadas classes de anticorpos. As células T_H2 expressam proteínas efetoras ativadoras de células B e secretam citocinas que promovem a troca de classe para anticorpos envolvidos nas respostas alérgicas e antiparasitárias. As células T_H17 secretam IL-17 que recruta células de inflamação aguda, como os neutrófilos, para o local da infecção. Moléculas efetoras associadas à membrana podem emitir sinais somente para uma célula com a qual estão interagindo e que possui o receptor adequado. As citocinas solúveis atuam sobre receptores de citocinas expressos localmente na célula-alvo, ou à distância em células hematopoéticas. A ação das citocinas e das moléculas efetoras associadas à membrana através de seus receptores específicos, juntamente com o efeito das citotoxinas liberadas pelas células CD8, é responsável pelas funções efetoras das células T.

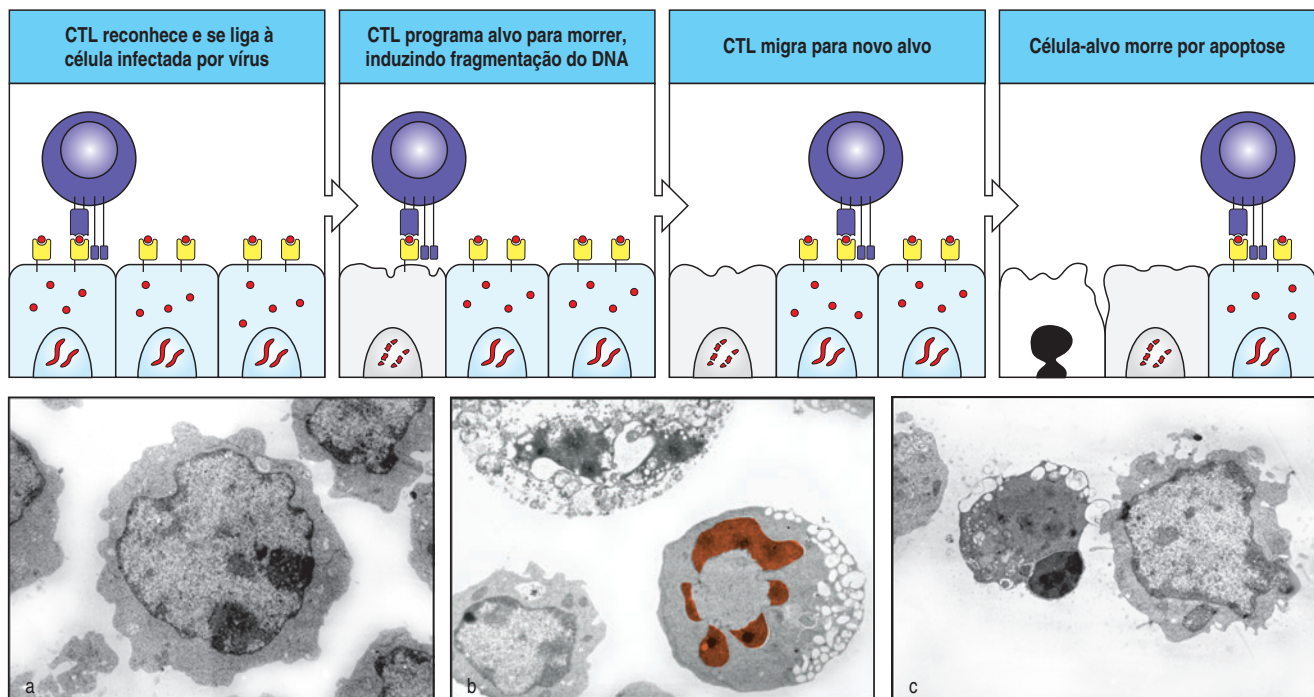
Citotoxicidade mediada por células T

Todos os vírus e algumas bactérias se multiplicam no citoplasma das células infectadas; na verdade, o vírus é um parasita altamente sofisticado que não possui equipamento metabólico ou biossintético próprio e, como consequência, pode replicar-se apenas dentro de células. Embora sejam suscetíveis aos anticorpos antes de entrarem nas células, uma vez no interior das células, esses patógenos não estão mais acessíveis aos anticorpos e podem ser eliminados somente pela destruição ou modificação das células infectadas das quais dependem. Essa função na defesa do hospedeiro é desempenhada pelas células T citotóxicas CD8, embora as células T CD4 também possam adquirir capacidades citotóxicas. O papel crucial das células T citotóxicas na limitação dessas infecções é visto na suscetibilidade aumentada de animais artificialmente deficientes dessas células T ou de camundongos ou seres humanos que não possuem as moléculas do MHC de classe I que apresentam o antígeno para as células T CD8. A eliminação das células infectadas sem a destruição do tecido sadio requer que os mecanismos citotóxicos das células T CD8 sejam poderosos e acuradamente dirigidos.

Figura 8.36 Células T CD8 citotóxicas podem induzir apoptose em células-alvo. O reconhecimento específico dos complexos MHC:peptídeo em uma célula-alvo (quadros superiores) por uma célula T CD8 citotóxica (CTL) leva à morte da célula-alvo por apoptose. As células T citotóxicas se reciclam, podendo matar múltiplos alvos. Cada morte requer a mesma série de passos, incluindo a ligação do receptor e a liberação direcionada de proteínas citotóxicas estocadas em grânulos líticos. O processo de apoptose é mostrado nas micrografias (quadros inferiores), nas quais o quadro a mostra uma célula sadia com um núcleo normal. Cedo na apoptose (quadro b), a cromatina torna-se condensada (em vermelho), e, apesar de a célula liberar vesículas membranosas, a integridade da membrana celular é mantida, em contraste com a célula necrótica na parte superior do mesmo campo. Nos estágios tardios da apoptose (quadro c), o núcleo da célula (célula do meio) está muito condensado, nenhuma mitocôndria é visível e a célula perdeu a maior parte do citoplasma e da membrana devido à liberação das vesículas. (Fotografia (x3500) cortesia de R. Windsor e E. Hirst.)

8-27 As células T citotóxicas podem induzir as células-alvo a sofrer morte celular programada

As células podem morrer de várias maneiras. A lesão física ou química, como a privação de oxigênio que ocorre no músculo cardíaco durante um ataque do coração, ou um dano na membrana mediado por anticorpos ou complemento, leva à desintegração celular ou necrose. O tecido morto ou necrosado é ingerido e degradado pelas células fagocíticas, que eventualmente limpam o tecido danificado e cicatrizam a lesão. A outra forma de morte celular é conhecida como morte celular programada, a qual pode ocorrer por apoptose ou por morte celular autofágica. A apoptose é uma resposta celular normal crucial no tecido em remodelação, ocorrendo durante o desenvolvimento e a metamorfose em animais multicelulares. Como vimos no Capítulo 7, a maioria dos timócitos morre por apoptose quando



fracassam na seleção positiva. As primeiras alterações observadas na apoptose são a formação de bolhas no núcleo, alteração na morfologia celular e, eventualmente, fragmentação do DNA. A célula, então, autodestrói-se, encolhendo-se pela liberação de vesículas ligadas à membrana e se degradando até que reste pouca coisa. Uma característica da apoptose é a fragmentação do DNA nuclear em segmentos de 200 pares de bases, por meio da ativação de nucleases que clivam o DNA entre os nucleossomas. Como descrito no Capítulo 5, a autofagia é o processo de degradação de proteínas senescentes ou anormais e organelas. Na morte celular programada autofágica, grandes vacúolos degradam organelas celulares antes da condensação e da destruição do núcleo, que é característico da apoptose.

As células T citotóxicas matam seus alvos induzindo-os à apoptose (Figura 8.36). Quando células T citotóxicas são misturadas com células-alvo e rapidamente colocadas em contato por centrifugação, elas podem induzir as células-alvo antígeno-específicas a morrerem dentro de cinco minutos, embora possam decorrer horas para que a morte se torne completamente evidente. A rapidez desta resposta reflete a liberação de moléculas efetoras pré-formadas, as quais ativam uma via apoptótica no interior da célula-alvo.

O mecanismo para indução de apoptose, que não depende de grânulos citotóxicos, envolve os membros da família do TNF, principalmente o Fas e o ligante Fas. Diferentemente da morte celular em tecidos infectados, este mecanismo é principalmente usado para regular o número de linfócitos. Os linfócitos ativados expressam o Fas e o ligante Fas e, assim, as células T citotóxicas podem matar outros linfócitos através da ativação das caspases, as quais induzem a apoptose no linfócito-alvo. Assim, as interações Fas-ligante Fas são importantes no término da proliferação dos linfócitos depois que uma resposta imune iniciada por um patógeno tenha sido eliminada. Assim como as células T citotóxicas, as células T_H1 e algumas células T_H2 parecem ser capazes de matar células por essa via. A importância do Fas na manutenção da homeostasia dos linfócitos pode ser observada pelo efeito de mutações nos genes que codificam o Fas e o ligante Fas. Camundongos e seres humanos com uma forma mutante do Fas desenvolvem uma doença linfoproliferativa associada à autoimunidade severa, a qual está descrita com mais detalhes na Seção 14-19. Uma mutação no gene que codifica o ligante Fas em outra linhagem de camundongo cria um fenótipo quase idêntico. Esse fenótipo mutante representa o exemplo melhor caracterizado de autoimunidade generalizada causada por um único defeito gênico.

Assim como a morte da célula hospedeira, o mecanismo de apoptose pode também atuar diretamente nos patógenos citosólicos. Por exemplo, as nucleases que são ativadas na apoptose para destruir o DNA celular também podem degradar o DNA viral, prevenindo a montagem de vírions e, assim, a liberação de vírus infecciosos que podem infectar as células vizinhas. Outras enzimas ativadas durante a apoptose podem destruir outros patógenos citosólicos não-virais. A apoptose é, portanto, preferível à necrose como meio de eliminação de células infectadas. Nas células que morrem por necrose, os patógenos intactos são liberados das células mortas e podem continuar a infectar células saudáveis ou parasitar os macrófagos saudáveis que os ingerem.

8-28 Proteínas efetoras citotóxicas que ativam a apoptose se localizam nos grânulos das células T citotóxicas CD8

O principal mecanismo de ação das células T citotóxicas é a liberação, dependente de cálcio, de **grânulos citotóxicos** após o reconhecimento do antígeno na superfície de uma célula-alvo. Esses grânulos são lisossomas modificados que contêm ao menos três classes distintas de proteínas efetoras citotóxicas, expressas especificamente em células T citotóxicas (Figura 8.37). Tais proteínas são armazenadas na forma ativa em grânulos citotóxicos, mas condições especiais no interior dos grânulos impedem que elas exerçam suas funções até que sejam liberadas. Uma dessas proteínas citotóxicas, conhecida como **perforina**, atua na liberação

Proteína em grânulos líticos das células T citotóxicas	Ações nas células-alvo
Perforina	Auxilia na entrega do conteúdo dos grânulos para o citoplasma das células-alvo
Granzimas	Serina-proteases, que ativam a apoptose uma vez dentro do citoplasma da célula-alvo
Granulísina	Possui ação antimicrobiana e pode induzir apoptose

Figura 8.37 Proteínas efetoras citotóxicas liberadas por células T citotóxicas.

do conteúdo dos grânulos citotóxicos na membrana das células-alvo. A importância da perforina na citotoxicidade está bem ilustrada em camundongos que tiveram seu gene da perforina nocauteado. Eles apresentam um defeito severo na capacidade de montar uma resposta de célula T citotóxica a muitos vírus, embora não todos. Outra classe de proteínas citotóxicas compreende uma família de serina proteases chamadas de **granzimas**, sendo cinco no homem e dez em camundongos. A terceira proteína citotóxica, a **granulisina**, que é expressa no homem, mas não em camundongos, possui atividade antimicrobiana, sendo que em altas concentrações é também capaz de induzir apoptose nas células-alvo. Os grânulos que armazenam a perforina, a granzima e a granulisina podem ser vistos em células efetoras citotóxicas CD8 em tecidos infectados.

As perforinas e as granzimas são necessárias para a morte celular efetiva. Os papéis das perforinas e das granzimas têm sido investigados em experimentos com base nas similaridades entre os grânulos citotóxicos das células T CD8 e os grânulos dos mastócitos, que são mais fáceis de ser estudados. A liberação dos grânulos dos mastócitos ocorre após a ligação cruzada dos receptores de superfície celular para IgE da mesma forma que ocorre a liberação dos grânulos das células T citotóxicas após a agregação dos receptores de célula T nas sinapses imunológicas. Acredita-se que o mecanismo de sinalização para a liberação dos grânulos seja o mesmo ou similar nos dois casos, porque tanto o receptor para IgE quanto o receptor de células T possuem motivos ITAM nos seus domínios citoplasmáticos, e a ligação cruzada leva à fosforilação da tirosina dos ITAMs (ver Capítulo 6). Quando uma linhagem de mastócitos é transfectada com o gene para perforina ou granzima, o produto gênico é armazenado nos grânulos dos mastócitos. Quando a célula é ativada, esses grânulos são liberados. Quando as células são transfectadas somente com o gene para perforina, os mastócitos podem matar outras células, mas é preciso um grande número de células transfectadas, pois a morte é ineficiente. Por outro lado, os mastócitos transfectados somente com o gene para a granzima B não são capazes de matar outras células. Entretanto, quando os mastócitos são transfectados com perforina e também com um gene codificando a granzima B, as células ou seus grânulos purificados tornam-se tão eficazes na morte de alvos quanto os grânulos das células citotóxicas. Isso sugere que a perforina atua causando a formação de poros na membrana da célula-alvo pelos quais as granzimas passam para o interior da célula-alvo. Contudo, parece que a perforina e as granzimas formam complexos multiméricos com o proteoglicano **serglicina**, que é o proteoglicano primário dos grânulos citotóxicos, e atuam como suporte (Figura 8.38). A granzima B não se difunde simplesmente do espaço extracelular através do poro de perforina como se acreditava; em vez disso, ela é liberada na forma de complexos multiméricos para o citosol sem a formação aparente de um poro na membrana plasmática, um mecanismo mais semelhante ao da entrada viral. Apesar de o mecanismo exato ainda não estar bem definido, as perforinas parecem atuar como translocadoras desses complexos e mediar a liberação da granzima ligada para o citosol.

As granzimas induzem a apoptose na célula-alvo ativando as caspases. A granzima B cliva e ativa a caspase-3, que é uma cisteína protease que cliva após os resíduos de ácido aspártico (daí o nome caspase). A caspase-3 ativa uma cascata proteolítica

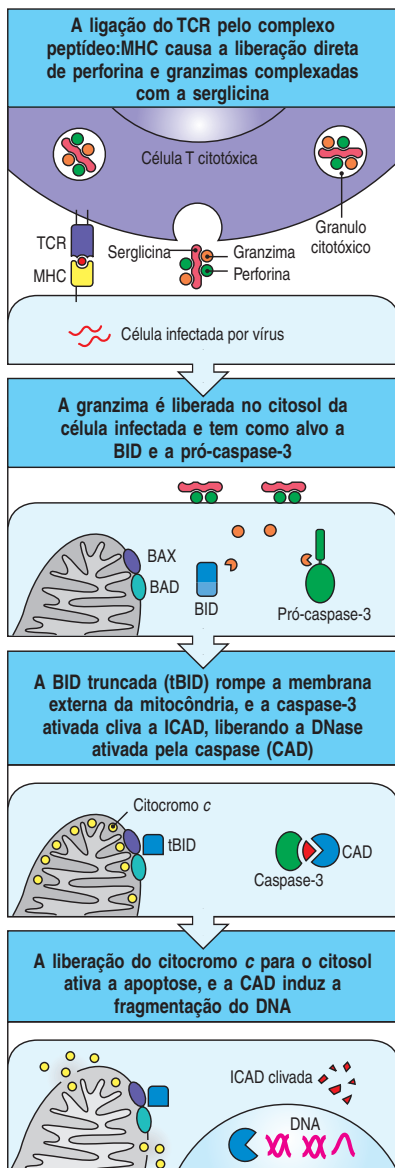


Figura 8.38 As perforinas, as granzimas e as serglicinas são liberadas dos grânulos citotóxicos e liberam granzimas para o citosol das células-alvo para induzir a apoptose. O reconhecimento de seu antígeno em uma célula infectada por vírus por uma célula T CD8 citotóxica induz a liberação do conteúdo de seus grânulos citotóxicos de maneira direta. As perforinas e as granzimas, complexadas com o proteoglicano serglicina, são liberadas como um complexo na membrana da célula-alvo (quadro superior). Por meio de um mecanismo desconhecido, a perforina coordena a entrada do conteúdo dos grânulos para

o citosol da célula-alvo sem a formação aparente de poro, e as granzimas atuam nos alvos intracelulares específicos como a proteína BID e pró-caspase-3. Direta ou indiretamente, as granzimas causam a clivagem do BID em um BID truncado (tBID) e a clivagem da pró-caspase-3 em uma caspase ativada (segundo quadro). O tBID atua na liberação do citocromo c no citosol pela mitocôndria, e a caspase-3 ativada tem como alvo a ICAD para liberar a DNase ativada por caspase (CAD) (terceiro quadro). O citocromo c no citosol promove a apoptose, e o CAD fragmenta o DNA (quadro inferior).

tica de caspases que eventualmente ativam a desoxirribonuclease ativada por caspase (CAD), clivando uma proteína inibidora (ICAD) que se liga e inativa a CAD. Acredita-se que essa nuclease seja a enzima que degrada o DNA (ver Figura 8.38). A granzima B também ativa outras vias de morte celular. Um alvo importante para ela é a proteína BID (*BH3-interacting domain death agonist protein*, proteína agonista do domínio de morte que interage com a BH3). Quando a BID é clivada diretamente pela granzima B ou indiretamente pela caspase-3 ativada, a membrana externa mitocondrial se rompe, causando a liberação das moléculas pró-apoptóticas do espaço intermembrana, como o citocromo *c*. Acredita-se que outras granzimas promovam a apoptose, tendo diferentes componentes celulares como alvo.

As células que sofrem morte celular programada são rapidamente ingeridas pelos fagócitos, os quais reconhecem mudanças na membrana celular: a fosfatidilserina, que é normalmente encontrada apenas na camada interna da membrana celular, substitui a fosfatidilcolina como fosfolípido predominante na camada externa. A célula ingerida é completamente degradada e digerida pelos fagócitos, sem a indução de proteínas coestimuladoras. Assim, a apoptose é, em geral, um processo imunológico “silencioso”, isto é, as células apoptóticas não contribuem ou estimulam respostas imunes.

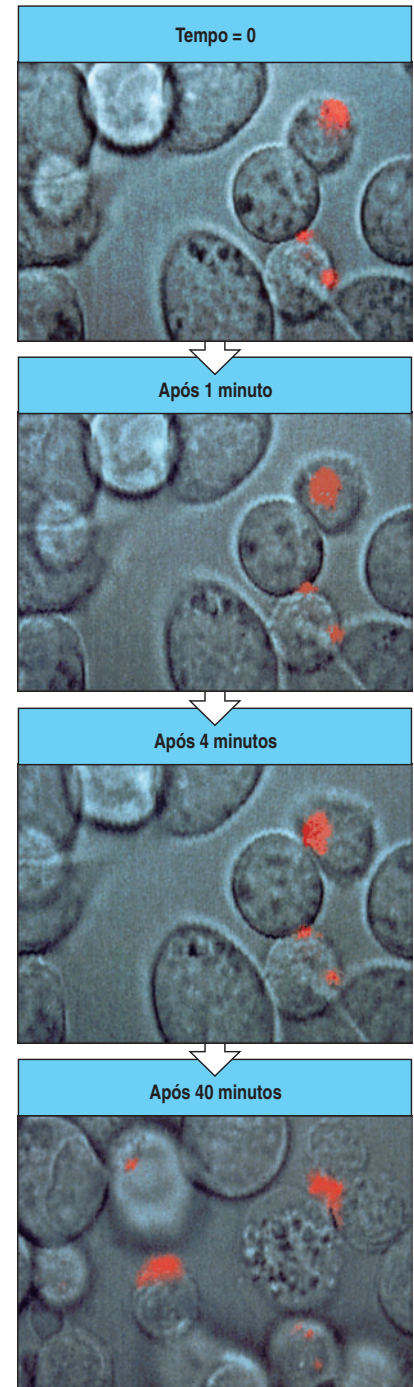
8-29 As células T citotóxicas matam seletivamente e de forma seriada os alvos que expressam um antígeno específico

Quando uma mistura de duas células-alvo, uma portadora de antígeno específico e a outra não, é apresentada às células T, em partes iguais, os linfócitos T matam só as células-alvo portadoras do antígeno específico. A célula “espectadora inocente” e a própria célula T citotóxica não são mortas. Provavelmente, as células T citotóxicas não são mortas porque a liberação das moléculas efetoras citotóxicas é altamente polarizada. Como vimos na Figura 8.32, as células T citotóxicas orientam seu complexo de Golgi e os centros organizadores de microtúbulos, focalizando a secreção para o ponto de contato com a célula-alvo. O movimento dos grânulos em direção ao ponto de contato é mostrado na Figura 8.39. As células T citotóxicas ligadas a várias células-alvo diferentes reorientam seus aparelhos secretores em direção a cada célula, matando-as uma por uma, sugerindo fortemente que o mecanismo pelo qual os mediadores citotóxicos são liberados permite o ataque em apenas um ponto de contato em um determinado momento. A ação estreitamente focalizada das células T CD8 citotóxicas permite que elas matem uma única célula infectada em um tecido, sem criar lesões tissulares disseminadas (Figura 8.40), o que é de importância vital em tecidos nos quais a regeneração celular não acontece, como nos neurônios do sistema nervoso central, ou é muito limitada, como nas ilhotas pancreáticas.

Células T citotóxicas podem matar seus alvos rapidamente porque armazenam proteínas citotóxicas pré-formadas na forma inativa no ambiente dos grânulos citotóxicos. Proteínas citotóxicas são sintetizadas e carregadas para os grânulos durante o primeiro encontro de uma célula T precursora citotóxica virgem com seu antígeno específico. A ligação do receptor de célula T induz a síntese *de novo*

Figura 8.39 As moléculas efetoras são liberadas de grânulos de células T de maneira altamente polar. Os grânulos das células T citotóxicas podem ser marcados com corantes fluorescentes, permitindo que eles sejam vistos sob o microscópio, e seus movimentos podem ser seguidos por fotografias a intervalos fixos. Aqui mostramos uma série de fotos tiradas durante a interação de uma célula T citotóxica com uma célula-alvo, que, no final, é morta. No quadro superior, no tempo 0, a célula T (direita superior) recém estabeleceu contato com a célula-alvo (diagonalmente inferior). Neste ponto,

os grânulos da célula T, marcados com um corante fluorescente vermelho, estão distantes do ponto de contato. No segundo quadro, após um minuto, os grânulos começaram a mover-se em direção à célula-alvo, um movimento que se completa no terceiro quadro, após 4 minutos. Após 40 minutos, no último quadro, os conteúdos do grânulo foram liberados no espaço entre a célula T e o alvo, que começa a entrar em apoptose (note o núcleo fragmentado). A célula T irá agora desligar-se da célula-alvo e pode reconhecer e matar outros alvos. (Fotografias cortesia de G. Griffiths.)



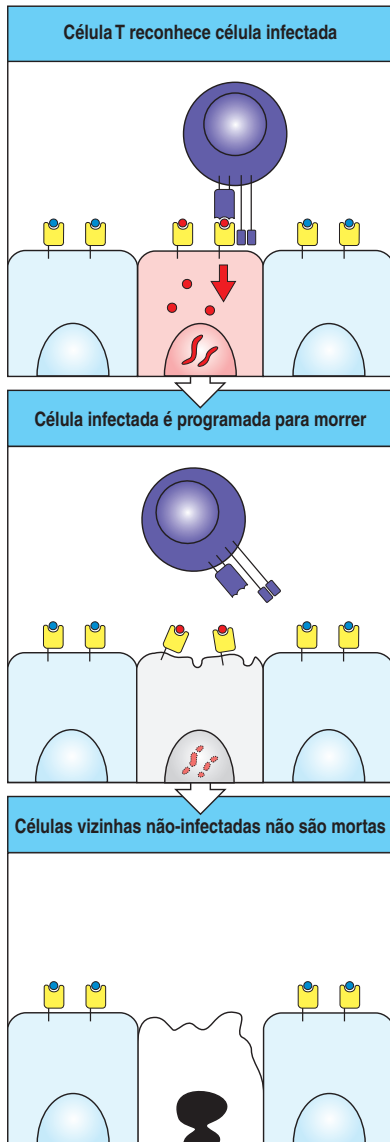


Figura 8.40 As células T citotóxicas matam as células-alvo que portam antígeno específico, mas poupam as células vizinhas não-infectadas. Todas as células em um tecido são suscetíveis à morte pelas proteínas citotóxicas das células T CD8 efetoras, porém apenas as células infectadas são mortas. O reconhecimento específico pelo receptor de célula T identifica qual alvo matar, e a liberação polarizada de grânulos (não mostrada) assegura que as células vizinhas sejam poupadas.

de perforina e granzimas nas células T CD8 efetoras, de modo que o conteúdo dos grânulos citotóxicos é repostado. Isso torna possível que uma única célula T CD8 possa matar vários alvos sucessivamente.

8-30 As células T citotóxicas também atuam liberando citocinas

A indução de apoptose nas células-alvo é a principal forma pela qual as células T CD8 citotóxicas eliminam uma infecção. Entretanto, a maioria das células T CD8 citotóxicas também liberam as citocinas IFN- γ , TNF- α e LT- α , as quais contribuem para a defesa do hospedeiro de várias maneiras. O IFN- γ inibe diretamente a replicação viral e também induz o aumento da expressão de moléculas do MHC de classe I e de outras proteínas que estão envolvidas no carregamento de peptídeos para essas moléculas do MHC de classe I recém-sintetizadas nas células infectadas, aumentando a chance de que as células infectadas sejam reconhecidas como células-alvo para o ataque citotóxico. O IFN- γ também ativa os macrófagos, recrutando-os para os locais de infecção, como células efetoras ou como células apresentadoras de antígeno. O TNF- α ou o LT- α podem agir em sinergia com o IFN- γ na ativação dos macrófagos e matando algumas células-alvo por meio de sua interação com o TNFR-1, o qual induz apoptose (ver Seção 8.26). Assim, as células T CD8 citotóxicas efetoras atuam de várias maneiras, limitando a disseminação dos patógenos citosólicos. A importância relativa de cada um desses mecanismos está sendo rapidamente determinada com o uso da tecnologia de nocautes gênicos em camundongos.

Resumo

As células T CD8 citotóxicas efetoras são essenciais na defesa do hospedeiro contra os agentes patogênicos que vivem no citosol, os mais comuns sendo os vírus. As células T citotóxicas podem matar qualquer célula que hospede tais patógenos, reconhecendo os peptídeos estranhos que são transportados para a superfície celular, ligados a moléculas do MHC de classe I. As células T CD8 citotóxicas desempenham sua função lítica pela liberação de dois tipos de proteína citotóxicas pré-formadas: as granzimas, que parecem capazes de induzir apoptose em qualquer tipo de célula-alvo; e a perforina, que atua durante a liberação das granzimas na célula-alvo, e a granulisina. Essas propriedades permitem que a célula T citotóxica ataque e destrua virtualmente qualquer célula infectada com um patógeno citosólico. Uma molécula ligada à membrana, o ligante Fas, expressa nas células T CD8 e em algumas células T CD4, também é capaz de induzir apoptose, mediante sua ligação ao Fas expresso em algumas células-alvo. No entanto, essa via parece ser mais importante na remoção de linfócitos ativados portadores do Fas após a eliminação de uma infecção e na manutenção da homeostase dos linfócitos. As células T CD8 citotóxicas também produzem IFN- γ , que é um inibidor da replicação viral e um importante indutor da expressão de moléculas do MHC de classe I e da ativação de macrófagos. As células T citotóxicas matam alvos infectados com grande precisão, poupando as células normais adjacentes. Essa precisão é crucial ao minimizar o dano tissular, ao mesmo tempo em que leva à erradicação das células infectadas.

Ativação dos macrófagos por células T_H1

Alguns microrganismos, como as micobactérias, são patógenos intracelulares que crescem primariamente nos fagossomas dos macrófagos, onde são protegidos dos efeitos tanto dos anticorpos como das células T citotóxicas. Esses micróbios se mantêm no ambiente, em geral hostil, do fagócito, inibindo a fusão dos lisossomos aos fagossomas onde eles crescem, ou prevenindo a acidificação dessas vesículas, as quais são necessárias à ativação das proteases lisossômicas. Tais micror-

ganismos podem ser eliminados quando o macrófago é ativado por uma célula T_H1 . As células T_H1 atuam sintetizando proteínas associadas à membrana e uma série de citocinas, cujas ações locais ou a distância coordenam a resposta imune contra os patógenos intracelulares. Células efetoras T_H1 também podem ativar os macrófagos a matar patógenos recentemente ingeridos e podem ativar células B a secretarem um conjunto limitado, mas altamente eficaz, de isotipos de imunoglobulinas, como está descrito no Capítulo 9.

8-31 As células T_H1 desempenham um papel central na ativação dos macrófagos

Vários patógenos importantes vivem no interior dos macrófagos, ao passo que outros são ingeridos do fluido extracelular por essas células. Em muitos casos, os macrófagos são capazes de destruir tais patógenos sem a necessidade de ativação por uma célula T, como foi visto no Capítulo 2, mas, em várias infecções de importância clínica, células T CD4 são necessárias para fornecer os sinais de ativação adicionais aos macrófagos para que sejam capazes de destruir a carga de patógenos. A indução de mecanismos antibacterianos nos macrófagos é conhecida como **ativação macrofágica** e é a principal ação efetora das células T_H1 . Entre os patógenos extracelulares que são mortos quando os macrófagos são ativados, está o *Pneumocystis carinii*, uma causa comum de morte devido à deficiência de linfócitos T CD4 em pacientes com AIDS. A ativação macrofágica pode ser quantificada pela capacidade de eliminar uma ampla variedade de microrganismos e determinadas células tumorais. Tal habilidade de agir sobre alvos extracelulares se estende às próprias células saudáveis, indicando que os macrófagos devem ser normalmente mantidos em estado não-ativado.

Os macrófagos requerem dois sinais de ativação. Um desses é fornecido pelo $IFN-\gamma$, o outro pode ser fornecido de várias formas e sensibiliza os macrófagos a responder ao $IFN-\gamma$. Células T_H1 efetoras podem emitir os dois sinais. O $IFN-\gamma$ é a citocina mais característica, produzida por células T_H1 durante a interação com suas células-alvo específicas, e o ligante CD40 expresso pela célula T_H1 emite o sinal de sensibilização pelo contato com o CD40 do macrófago (Figura 8.41). As células T CD8 são também uma importante fonte de $IFN-\gamma$ e podem ativar macrófagos apresentadores de antígeno derivados de proteínas citosólicas. Camundongos que não possuem moléculas do MHC de classe I e que, portanto, não possuem células T CD8 têm suscetibilidade aumentada a infecções por alguns parasitas. Os macrófagos podem também ser mais sensíveis ao $IFN-\gamma$ com pequenas quantidades de LPS bacterianos, e essa última via pode ser particularmente importante quando as células T CD8 são a fonte primária de $IFN-\gamma$. É também possível que o $TNF-\alpha$ ou o $LT-\alpha$ associado à membrana possa substituir o ligante CD40 na ativação dos macrófagos. Essas moléculas associadas às células aparentemente estimulam os macrófagos a secretarem $TNF-\alpha$, e os anticorpos contra o $TNF-\alpha$ podem inibir a ativação dos macrófagos. Células T_H2 não são boas ativadoras de macrófagos porque produzem IL-10, uma citocina que pode desativar os macrófagos, e não produzem $IFN-\gamma$. Entretanto, elas expressam o ligante CD40 e podem emitir o sinal dependente de contato, necessário para ativar macrófagos a responderem ao $IFN-\gamma$.

Minutos após o reconhecimento do antígeno específico pelas células T CD8 citotóxicas, a exocitose direta de perforinas pré-formadas e de granzimas programa a célula-alvo para a morte via apoptose. Em contraste, quando células T_H1 encontram seu ligante específico, devem induzir *de novo* a transcrição de citocinas efetoras e das moléculas de superfície que são mediadoras de seus efeitos. Essa indução inicia-se dentro de uma hora após o contato e exige várias horas para ser finalizada, de modo que as células T_H1 devem aderir às suas células-alvo por mais tempo do que as células T citotóxicas. As citocinas recém-sintetizadas são, então, liberadas diretamente pelas microvesículas da via secretora constitutivas, no local de contato entre a membrana da célula T e o macrófago. Acredita-se que o ligante CD40 de superfície celular recém-sintetizado é também expresso de um modo

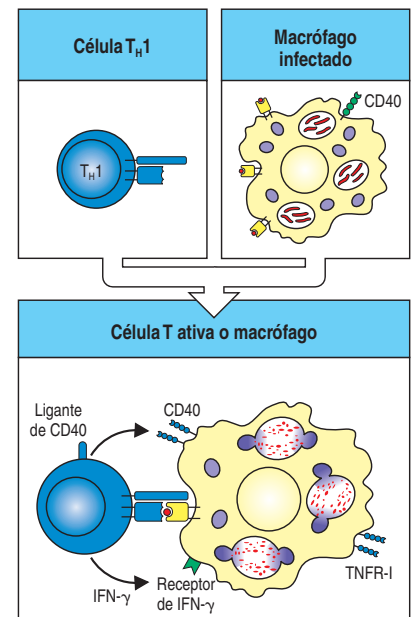


Figura 8.41 As células T_H1 ativam macrófagos tornando-os altamente microbicidas. Quando uma célula T_H1 efetora específica para um peptídeo bacteriano faz contato com um macrófago infectado, a célula T é induzida a secretar o fator de ativação de macrófagos $IFN-\gamma$ e a expressar o ligante de CD40. Juntas, essas proteínas T_H1 recém-sintetizadas ativam o macrófago.

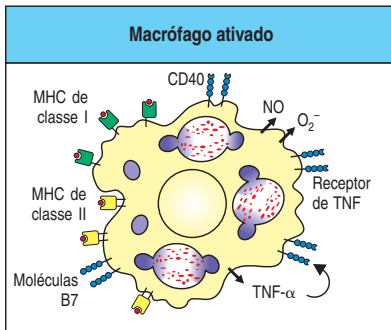


Figura 8.42 Os macrófagos ativados sofrem modificações que aumentam muito a sua eficácia antimicrobiana e amplificam a resposta imune. Os macrófagos ativados aumentam sua expressão de CD40 e receptores de TNF e são estimulados a secretar TNF- α . Esse estímulo autócrino sinergiza com o IFN- γ secretado por células T_H1 para aumentar a ação antimicrobiana do macrófago, em particular pela indução de óxido nítrico (NO) e íons superóxido (O_2^-). O macrófago também aumenta sua expressão de B7 em resposta à ligação do ligante de CD40 na célula T e aumenta sua expressão de moléculas de classe II, permitindo, assim, maior ativação das células T CD4 em repouso.

polarizado. Isso significa que, embora todos os macrófagos tenham receptores para IFN- γ , os macrófagos que apresentam o antígeno às células T_H1 são mais prováveis de serem ativados do que um macrófago vizinho não-infectado.

8-32 A ativação dos macrófagos pelas células T_H1 promove a morte microbiana e deve ser estritamente regulada para evitar dano aos tecidos

As células T_H1 são ativadas pelo contato com macrófagos infectados e secretam IFN- γ focalizado no contato entre as células. Isso gera uma série de respostas bioquímicas que convertem o macrófago em uma potente célula efetora antimicrobiana (Figura 8.42). Os macrófagos ativados fusionam seus lisossomos aos fagossomos de modo mais eficaz, expondo bactérias intracelulares ou recentemente ingeridas a uma variedade de enzimas lisossômicas bactericidas. Os macrófagos ativados também produzem radicais de oxigênio e óxido nítrico (NO), ambos dotados de potente atividade antimicrobiana, além de sintetizarem peptídeos antimicrobianos e proteases que podem ser secretadas para atacar os parasitas extracelulares.

Modificações adicionais nos macrófagos ativados ajudam a amplificar a resposta imune. O número de moléculas B7, CD40, moléculas do MHC de classe II e receptores de TNF na superfície dos macrófagos aumentam, tornando a célula mais eficiente na apresentação de antígeno a novas células T e mais responsiva ao ligante CD40 e ao TNF- α . O TNF- α produzido pelo macrófago ativado atua em sinergismo com o IFN- γ produzido pelas células T_H1 na ativação dos macrófagos, especialmente na indução do óxido nítrico (NO), com ampla atividade antimicrobiana. O NO é produzido por uma enzima, a sintase de NO induzível (iNOS), e em camundongos nocautes que não possuem o gene para o iNOS são altamente suscetíveis à infecção por vários patógenos intracelulares. Os macrófagos ativados também secretam IL-12, que orienta a diferenciação de células T CD4 virgens ativadas em células T_H1 efetoras (ver Seção 8-19). Essas e muitas outras moléculas de superfície e moléculas secretadas dos macrófagos ativados colaboram nas ações efetoras dos macrófagos nas respostas mediadas por células. As citocinas secretadas pelos macrófagos também são importantes na resposta imune humoral e no recrutamento de outras células imunes para o local de infecção.

Já que os macrófagos ativados são extremamente eficientes na destruição dos patógenos, pode-se perguntar por que tais células não são simplesmente mantidas em um estado de constante ativação? Além do fato de que os macrófagos consomem grandes quantidades de energia para manterem seu estado ativado, sua ativação *in vivo* está, em geral, associada à destruição tissular localizada, aparentemente resultante da liberação de radicais de oxigênio, NO e proteases, as quais são tóxicas tanto para as células hospedeiras quanto para os patógenos. A liberação de mediadores tóxicos pelos macrófagos ativados é importante na defesa do hospedeiro, porque lhe permite atacar grandes patógenos extracelulares que eles não podem ingerir, como os vermes parasitas. Isso somente pode ser feito à custa do dano tissular. A rígida regulação da atividade dos macrófagos pelas células T_H1 possibilita a distribuição específica e efetiva desse potente meio de defesa do hospedeiro, ao mesmo tempo em que minimiza o dano tissular local e o consumo de energia.

As células T efetoras ativadas são as principais fontes de IFN- γ que ativa os macrófagos, e, assim, o controle da ativação dos macrófagos está fortemente ligado ao controle da síntese de IFN- γ nas células T. Isso parece ser possível pela regulação da meia-vida do mRNA que codifica o IFN- γ . O mRNA do IFN- γ , como aqueles que codificam outras citocinas, como a IL-2, contém uma sequência de instabilidade (AUUUA)_n na sua região 3' não-traduzida que reduz grandemente a sua meia-vida e limita o período de produção da citocina. A ativação das células T parece induzir a produção de uma nova proteína que promove a degradação do mRNA de citocina. O tratamento de células T efetoras ativadas com um inibidor da síntese de proteínas, a cicloheximida, aumenta muito os níveis de mRNA de

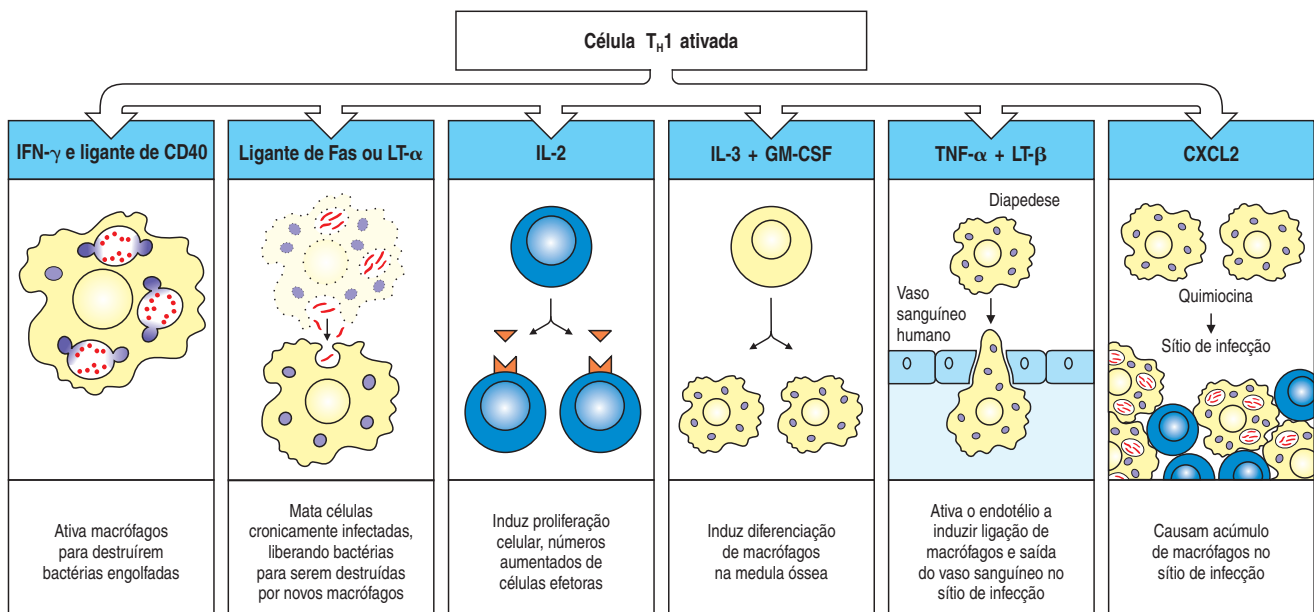
citocinas. A rápida destruição do mRNA de citocinas, junto com a liberação localizada de IFN- γ no ponto de contato entre a célula T_H1 ativada e o macrófago-alvo, limita a ação da célula T efetora no macrófago infectado. Além disso, a ativação dos macrófagos é marcadamente inibida por citocinas, como TGF- β e IL-10. Várias dessas citocinas inibidoras são produzidas por células CD4 T_H2 , e, assim, a indução das células T_H2 é importante para a limitação da ativação dos macrófagos.

8-33 As células T_H1 coordenam a resposta do hospedeiro contra os patógenos intracelulares

A ativação dos macrófagos pelas células T_H1 que expressam o ligante CD40 e secretam IFN- γ é central na resposta do hospedeiro contra patógenos que proliferam nas vesículas dessas células. Em camundongos nos quais o gene do IFN- γ ou do ligante CD40 tenha sido destruído por ruptura gênica orientada, a produção de agentes antimicrobianos pelos macrófagos é prejudicada, e os animais sucumbem a doses subletais de *Mycobacterium* sp. e de *Leishmania* sp. A ativação de macrófagos também é importante no controle do vírus da varicela. Camundongos deficientes de receptores de TNF são mais suscetíveis a esses patógenos. No entanto, embora IFN- γ e o ligante CD40 sejam provavelmente as moléculas efetoras mais importantes sintetizadas pelas células T_H1 , a resposta imune contra patógenos que proliferam nas vesículas macrofágicas é complexa, e outras citocinas, também secretadas pelas células T_H1 , têm papel vital na coordenação dessas respostas (Figura 8.43). Por exemplo, macrófagos que são cronicamente infectados com bactérias intracelulares podem perder a capacidade de se tornarem ativados. Essas células poderiam proporcionar um reservatório de infecção protegido contra o ataque imune. As células T_H1 ativadas também podem expressar o ligante Fas e assim matar uma gama limitada de células-alvo que expressam o Fas, incluindo macrófagos, podendo destruir essas células infectadas.

Algumas bactérias intravesiculares, como algumas micobactérias e a *Listeria monocytogenes*, podem escapar das vesículas celulares, penetrando no citoplasma, onde não são suscetíveis à ativação macrofágica. Sua presença, porém, pode ser detectada pelas células T CD8 citotóxicas, as quais podem liberá-las pela morte da célula. Os patógenos liberados quando os macrófagos são mortos, pelas células T_H1 ou pelas células T CD8 citotóxicas, podem ser capturados por macrófagos recentemente recrutados, ainda capazes de ativação para a atividade antimicrobiana.

Figura 8.43 A resposta imune a bactérias intracelulares é coordenada por células T_H1 ativadas. A ativação de células T_H1 por macrófagos infectados resulta na síntese de citocinas que tanto ativam o macrófago quanto coordenam a resposta imune a patógenos intracelulares. O interferon- γ e o ligante de CD40 sinergizam na ativação do macrófago, permitindo que este último mate os patógenos engolfados. Os macrófagos infectados cronicamente perdem a habilidade de matar bactérias intracelulares, e o ligante de Fas ou o TNF- β produzido pela célula T_H1 pode matar esses macrófagos, liberando as bactérias engolfadas, que são ingeridas e mortas por novos macrófagos. Dessa forma, o IFN- γ e o LT- β sinergizam na remoção de bactérias intracelulares. A IL-2 produzida pelas células T_H1 induz a proliferação de células T e potencializa a liberação de outras citocinas. A IL-3 e o GM-CSF estimulam a produção de novos macrófagos agindo nas células-tronco hematopoiéticas na medula óssea. Novos macrófagos são recrutados para o sítio da infecção pela ação de TNF- α , LT- β e outras citocinas no endotélio vascular, o que sinaliza para os macrófagos deixarem a corrente sanguínea e entrarem nos tecidos. Uma quimiocina com atividade macrofágica quimiotática (CXCL2) sinaliza para os macrófagos migrarem para os sítios de infecção e acumularem-se ali. Assim, a célula T_H1 coordena uma resposta macrofágica que é altamente eficaz em destruir agentes infecciosos intracelulares.



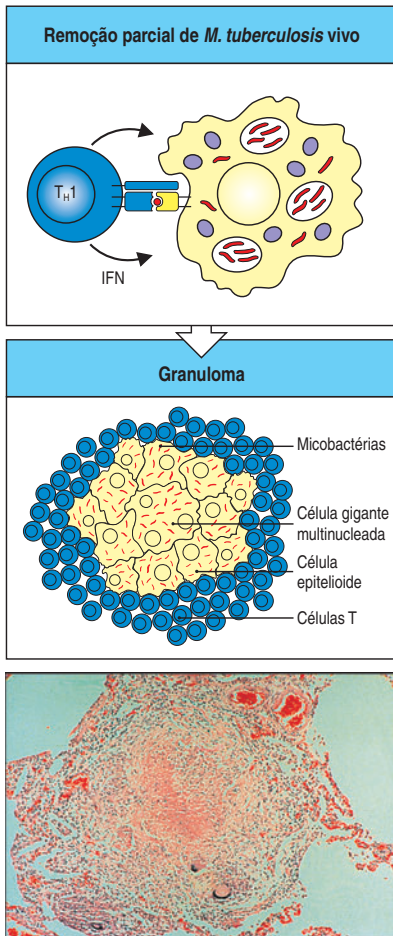


Figura 8.44 Granulomas se formam quando um patógeno intracelular ou seus constituintes não podem ser totalmente eliminados. Quando as micobactérias (vermelho) resistem aos efeitos da ativação dos macrófagos, uma resposta inflamatória localizada característica chamada granuloma se desenvolve. Essa consiste em um núcleo central de macrófagos infectados. O núcleo pode incluir células gigantes multinucleadas, que são macrófagos fusionados, cercados por macrófagos grandes chamados frequentemente de células epitelioides; em granulomas causados por micobactérias, o núcleo normalmente torna-se necrótico. As micobactérias podem persistir no centro do granuloma. O núcleo central é cercado por células T, muitas das quais são CD4-positivas. Os mecanismos exatos pelos quais esse equilíbrio é obtido, e como ele é quebrado, são desconhecidos. Os granulomas, como visto no quadro inferior, também se formam nos pulmões e em outros locais em uma doença conhecida como sarcoidose, que pode ser causada por uma infecção micobacteriana atípica. (Fotografia cortesia de J. Orrell.)

Outra função muito importante das células T_H1 é o recrutamento de células fagocíticas aos locais de infecção. As células T_H1 recrutam macrófagos por dois mecanismos. Primeiro, elas produzem os fatores de crescimento hematopoiéticos IL-3 e GM-CSF, que estimulam a produção de novas células fagocíticas na medula óssea. Segundo, o TNF- α e o LT- α , que são secretados pelas células T_H1 nos locais de infecção, modificam as propriedades da superfície das células endoteliais de modo que os fagócitos aderem a elas. As quimiocinas, como o CXCL2, que é produzido pelas células T_H1 na resposta inflamatória, servem para direcionar a migração dos monócitos através do endotélio vascular para o tecido infectado (ver Seção 2-24).

Quando os microrganismos resistem eficientemente aos efeitos microbicidas dos macrófagos ativados, pode-se desenvolver uma infecção crônica com inflamação. Com frequência, esta possui um padrão característico, consistindo em uma área central de macrófagos circundada por linfócitos ativados. Esse padrão patológico é chamado de granuloma (Figura 8.44). O centro desses granulomas é, em geral, formado por células gigantes, oriundas de macrófagos fusionados. O granuloma serve para “emparedar” os patógenos que resistem à destruição. As células T_H2 parecem participar dos granulomas juntamente com as células T_H1 , talvez regulando sua atividade e prevenindo lesões tissulares disseminadas. Na tuberculose, o centro de grandes granulomas pode isolar-se, com morte de células provavelmente devida a uma combinação de falta de oxigênio e dos efeitos citotóxicos dos macrófagos ativados. Como o tecido necrosado se assemelha a um queijo, esse processo é chamado de necrose caseosa. Assim, a ativação das células T_H1 pode causar uma patologia significativa. Entretanto, a não-ativação dessas células leva a consequências mais sérias, incluindo a morte por infecção disseminada, o que é visto, com frequência, em pacientes portadores de AIDS e com infecção concomitante por micobactérias.

Resumo

As células T CD4 que podem ativar os macrófagos desempenham um papel vital na defesa do hospedeiro contra aqueles patógenos intra e extracelulares que resistem à morte após serem capturados pelos macrófagos. A ativação dos macrófagos é mediada por sinais de membrana emitidos pelas células T_H1 ativadas e pela potente citocina ativadora de macrófagos, o IFN- γ , que é secretado por células T ativadas. Uma vez ativados, os macrófagos podem matar as bactérias intracelulares e ingeridas. Os macrófagos ativados podem também causar lesão tissular local, o que explica por que essa atividade deve ser rigorosamente regulada pelas células T antígeno-específicas. As células T_H1 produzem uma gama de citocinas, quimiocinas e outras moléculas de superfície que não apenas ativam os macrófagos infectados, como também podem matar macrófagos senescentes cronicamente infectados, estimular a produção de novos macrófagos na medula óssea e recrutar novos macrófagos para os locais de infecção. Assim, as células T_H1 controlam e coordenam a defesa do hospedeiro contra certos patógenos intracelulares. É provável que a ausência dessa função explique a preponderância de infecções com patógenos intracelulares em pacientes adultos com AIDS.

Resumo do Capítulo 8

A resposta imune adaptativa é iniciada quando as células T virgens encontram o antígeno específico na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, que também expressa as moléculas coestimuladoras B7.1 e B7.2. Em muitos casos, acredita-se que esse primeiro encontro com o antígeno ocorra com uma subpopulação convencional de células dendríticas (CD11c-bright) que tenha encontrado o antígeno na periferia, tornando-se ativada pelo reconhecimento inato, capturado o antígeno no local de infecção e migrado para o tecido linfóide local. A célula dendrítica pode maturar para tornar-se um potente ativador direto das células T virgens, ou pode transferir o antígeno para as células dendríticas residentes nos ór-

gãos linfoides periféricos para a apresentação cruzada às células T CD8 virgens. As células dendríticas plasmacitoides contribuem para a rápida resposta contra vírus pela produção de interferons do tipo I. Uma vez ativadas pelo encontro com uma célula dendrítica apresentadora de antígeno, as células T produzem IL-2, que as leva à proliferação e à diferenciação em vários tipos de células T efetoras. Todas as funções efetoras de células T envolvem interações célula-célula. Quando as células T efetoras reconhecem o antígeno específico nas células-alvo, elas liberam mediadores que atuam diretamente na célula-alvo, alterando o seu comportamento. A estimulação das células T efetoras pelos complexos peptídeo:MHC é independente de coestímulo, de modo que qualquer célula-alvo infectada pode ser ativada ou destruída por uma célula T efetora. As células T CD8 citotóxicas matam as células-alvo infectadas com patógenos citosólicos, removendo os locais de replicação dos patógenos. As células T CD4 podem se tornar efetoras especializadas que promovem respostas inflamatórias (T_H1), humoral ou alérgica (T_H2) ou aguda (T_H17) contra os patógenos. As células CD4 T_H1 ativam os macrófagos para eliminarem os parasitas intracelulares. As células T CD4 são também essenciais na ativação das células B para que secretem anticorpos mediadores da resposta imune humoral dirigida contra patógenos extracelulares. As células T_H17 aumentam a resposta dos neutrófilos contra patógenos extracelulares. Assim, as células T efetoras controlam praticamente todos os mecanismos efetores conhecidos da resposta imune adaptativa. Além disso, subpopulações de células T reguladoras CD4 são produzidas para controlar e limitar a resposta imune dominando a atividade das células T.

Teste seu conhecimento

- 8.1 As células dendríticas migram pelos tecidos proporcionando um mecanismo de vigilância contra a infecção por patógenos. (a) Que linhagem de células são as células dendríticas e quais os seus tipos? (b) Descreva como as células dendríticas identificam a presença de infecção nos tecidos periféricos e iniciam uma resposta imune contra ele nos linfonodos ou nos tecidos linfoides secundários. (c) Quais os mecanismos que impedem que as células dendríticas iniciem a resposta imune contra os antígenos próprios?
- 8.2 A ativação das células T virgens requer a interação com uma célula apresentadora de antígeno, como uma célula dendrítica. (a) Quais as diferentes moléculas das células T envolvidas nesses processos, com o que elas interagem nas células apresentadoras de antígenos? (b) Que consequências você esperaria se essas moléculas estivessem ausentes em um indivíduo? (c) Como você poderia usar tais moléculas para desenvolver anti-inflamatórios ou imunossuppressores?
- 8.3 Em alguns experimentos de física de partículas, a detecção de coincidências a detecção simultânea do mesmo evento por dois detectores diferentes é usada para discriminar eventos reais de flutuações espúrias nos sistemas de detecção. Como as condições para a ativação de células T seguem o mesmo princípio (a) no reconhecimento de patógenos e (b) na prevenção de reações autoimunes?
- 8.4 As funções das células T efetoras são mediadas primariamente por produtos secretados. (a) O quanto isso é verdadeiro para as células T CD4 e células T CD8? (b) Descreva o papel das moléculas efetoras ligadas à membrana das células T na resposta imune.
- 8.5 As células T CD4 adquirem vários fenótipos distintos, os quais são usados para linhagens distintas. (a) Descreva as subpopulações CD4 e correlacione suas funções imunes com seus mecanismos efetores específicos. (b) Quais as propriedades dessas subpopulações que concordam ou discordam da noção de que elas representam linhagens distintas de células? (c) Descreva o papel das células apresentadoras de antígenos e dos patógenos na produção de cada subpopulação. (d) Discuta como as células apresentadoras de antígenos e as subpopulações de células T CD4 estão relacionadas na manutenção da tolerância.

Referências gerais

- Dustin, M.L.: **Coordination of T-cell activation and migration through formation of the immunological synapse.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003, **987**:51–59.
- Ihle, J.N.: **Cytokine receptor signaling.** *Nature* 1995, **377**:591–594.
- Janeway, C.A., and Bottomly, K.: **Signals and signs for lymphocyte responses.** *Cell* 1994, **76**:275–285.
- Mosmann, T.R., Li, L., Hengartner, H., Kagi, D., Fu, W., and Sad, S.: **Differentiation and functions of T cell subsets.** *Ciba Found. Symp.* 1997, **204**:148–154; discussion 154–158.
- Snyder, J.E., and Mosmann, T.R.: **How to 'spot' a real killer.** *Trends Immunol.* 2003, **24**:231–232.
- Springer, T.A.: **Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm.** *Cell* 1994, **76**:301–314.
- Tseng, S.Y., and Dustin, M.L.: **T-cell activation: a multidimensional signaling network.** *Curr. Opin. Cell Biol.* 2002, **14**:575–580.

Referências por seção

8-1 As células T virgens migram pelos tecidos linfoides periféricos inspecionando os complexos peptídeo:MHC na superfície das células dendríticas

- Caux, C., Ait-Yahia, S., Chemin, K., de Bouteiller, O., Dieu-Nosjean, M.C., Homey, B., Massacrier, C., Vanbervliet, B., Zlotnik, A., and Vicari, A.: **Dendritic cell biology and regulation of dendritic cell trafficking by chemokines.** *Springer Semin. Immunopathol.* 2000, **22**:345–369.
- Dupuis, M., Denis-Mize, K., LaBarbara, A., Peters, W., Charo, I.F., McDonald, D.M., and Ott, G.: **Immunization with the adjuvant MF59 induces macrophage trafficking and apoptosis.** *Eur. J. Immunol.* 2001, **31**:2910–2918.
- Itano, A.A., and Jenkins, M.K.: **Antigen presentation to naive CD4 T cells in the lymph node.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:733–739.
- Pickar, L.J., and Butcher, E.C.: **Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing.** *Annu. Rev. Immunol.* 1993, **10**:561–591.
- Steptoe, R.J., Li, W., Fu, F., O'Connell, P.J., and Thomson, A.W.: **Trafficking of APC from liver allografts of Flt3L-treated donors: augmentation of potent allostimulatory cells in recipient lymphoid tissue is associated with a switch from tolerance to rejection.** *Transpl. Immunol.* 1999, **7**:51–57.
- Yoshino, M., Yamazaki, H., Nakano, H., Kakiuchi, T., Ryoike, K., Kunisada, T., and Hayashi, S.: **Distinct antigen trafficking from skin in the steady and active states.** *Int. Immunol.* 2003, **15**:773–779.

8-2 A entrada dos linfócitos nos tecidos linfoides depende de quimiocinas e moléculas de adesão

- Hogg, N., Henderson, R., Leitinger, B., McDowall, A., Porter, J., and Stanley, P.: **Mechanisms contributing to the activity of integrins on leukocytes.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:164–171.
- Kunkel, E.J., Campbell, D.J., and Butcher, E.C.: **Chemokines in lymphocyte trafficking and intestinal immunity.** *Microcirculation* 2003, **10**:313–323.
- Madri, J.A., and Graesser, D.: **Cell migration in the immune system: the evolving interrelated roles of adhesion molecules and proteinases.** *Dev. Immunol.* 2000, **7**:103–116.
- Rosen, S.D.: **Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond.** *Annu. Rev. Immunol.* 2004, **22**:129–156.
- von Andrian, U.H., and Mempel, T.R.: **Homing and cellular traffic in lymph nodes.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:867–878.

8-3 A ativação das integrinas pelas quimiocinas é responsável pela entrada das células T virgens nos linfonodos

- Cyster, J.G.: **Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:127–159.
- Iwata, S., Kobayashi, H., Miyake-Nishijima, R., Sasaki, T., Souta-Kuribara, A., Nori, M., Hosono, O., Kawasaki, H., Tanaka, H., and Morimoto, C.: **Distinctive signaling pathways through CD82 and $\beta 1$ integrins in human T cells.** *Eur. J. Immunol.* 2002, **32**:1328–1337.
- Laudanna, C., Kim, J.Y., Constantin, G., and Butcher, E.: **Rapid leukocyte integrin activation by chemokines.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:37–46.
- Lo, C.G., Lu, T.T., and Cyster, J.G.: **Integrin-dependence of lymphocyte entry into the splenic white pulp.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:353–361.
- Rosen, H., and Goetzl E.J.: **Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:560–570.
- Takagi, J., and Springer, T.A.: **Integrin activation and structural rearrangement.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:141–163.

8-4 As respostas de células T iniciam-se nos órgãos linfoides periféricos por meio das células dendríticas ativadas

- Miller, M.J., Wei, S.H., Cahalan, M.D., and Parker, I.: **Autonomous T cell trafficking examined with intravital two-photon microscopy.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:2604–2609.
- Miller, M.J., Wei, S.H., Parker, I., and Cahalan, M.D.: **Two-photon imaging of lymphocyte motility and antigen response in intact lymph node.** *Science* 2002, **296**:1869–1873.
- Schlienger, K., Craighead, N., Lee, K.P., Levine, B.L., and June, C.H.: **Efficient priming of protein antigen-specific human CD4⁺ T cells by monocyte-derived dendritic cells.** *Blood* 2000, **96**:3490–3498.
- Thery, C., and Amigorena, S.: **The cell biology of antigen presentation in dendritic cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:45–51.

8-5 Há duas classes funcionais distintas de células dendríticas

- Ardavin, C.: **Origin, precursors and differentiation of mouse dendritic cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:582–590.
- Belz, G.T., Carbone, F.R., and Heath, W.R.: **Cross-presentation of antigens by dendritic cells.** *Crit. Rev. Immunol.* 2002, **22**:439–448.
- Gatti, E., and Pierre, P.: **Understanding the cell biology of antigen presentation: the dendritic cell contribution.** *Curr. Opin. Cell Biol.* 2003, **15**:468–473.
- Guermonprez, P., Valladeau, J., Zitvogel, L., Thery, C., and Amigorena, S.: **Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:621–667.
- Shortman, K., and Liu, Y.L.: **Mouse and human dendritic cell subtypes.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:151–161.

8-6 As células dendríticas processam antígenos de uma ampla gama de patógenos

&

8-7 A sinalização dos TLRs induzidas pelos patógenos nas células dendríticas maduras induz sua migração para os órgãos linfoides e intensifica o processamento do antígeno

- Allan, R.S., Waithman, J., Bedoui, S., Jones, C.M., Villadangos, J.A., Zhan, Y., Lew, A.M., Shortman, K., Heath, W.R., and Carbone, F.R.: **Migratory dendritic cells transfer antigen to a lymph node-resident dendritic cell population for efficient CTL priming.** *Immunity* 2006, **25**:153–162.
- Bachman, M.F., Kopf, M., and Marsland, B.J.: **Chemokines: more than just road signs.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:159–164.

- Blander, J.M., and Medzhitov, R.: **Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells.** *Nature* 2006, **440**:808–812.
- Reis e Sousa, C.: **Toll-like receptors and dendritic cells: for whom the bug tolls.** *Semin. Immunol.* 2004, **16**:27–34.
- 8-8 As células dendríticas plasmacitoides detectam infecções virais e produzem citocinas pró-inflamatórias e interferons do tipo I em abundância**
- Asselin-Paturel, C., and Trinchieri, G.: **Production of type I interferons: plasmacytoid dendritic cells and beyond.** *J. Exp. Med.* 2005, **202**:461–465.
- Blasi, A.L., and Colonna, M.: **Sampling and signaling in plasmacytoid dendritic cells: the potential roles of Siglec-H.** *Trends Immunol.* 2006, **27**:255–260.
- Colonna, M., Trinchieri, G., and Liu, Y.J.: **Plasmacytoid dendritic cells in immunity.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:1219–1226.
- Krug, A., Veeraswamy, R., Pekosz, A., Kanagawa, O., Unanue, E.R., Colonna, M., and Cella, M.: **Interferon-producing cells fail to induce proliferation of naive T cells but can promote expansion and T helper 1 differentiation of antigen-experienced unpolarized T cells.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:899–906.
- Kuwajima, S., Sato, T., Ishida, K., Tada, H., Tezuka, H., and Ohteki, T.: **Interleukin 15-dependent crosstalk between conventional and plasmacytoid dendritic cells is essential for CpG-induced immune activation.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:740–746.
- 8-9 Os macrófagos são células de varredura que podem ser induzidas por patógenos para apresentar os antígenos estranhos às células T virgens**
- Barker, R.N., Erwig, L.P., Hill, K.S., Devine, A., Pearce, W.P., and Rees, A.J.: **Antigen presentation by macrophages is enhanced by the uptake of necrotic, but not apoptotic, cells.** *Clin. Exp. Immunol.* 2002, **127**:220–225.
- Underhill, D.M., Bassetti, M., Rudensky, A., and Aderem, A.: **Dynamic interactions of macrophages with T cells during antigen presentation.** *J. Exp. Med.* 1999, **190**:1909–1914.
- Zhu, F.G., Reich, C.F., and Pisetky, D.S.: **The role of the macrophage scavenger receptor in immune stimulation by bacterial DNA and synthetic oligonucleotides.** *Immunology* 2001, **103**:226–234.
- 8-10 As células B são altamente eficientes na apresentação de antígenos que se ligam às suas imunoglobulinas de superfície**
- Guermonprez, P., England, P., Bedouelle, H., and Leclerc, C.: **The rate of dissociation between antibody and antigen determines the efficiency of antibody-mediated antigen presentation to T cells.** *J. Immunol.* 1998, **161**:4542–4548.
- Shirota, H., Sano, K., Hirasawa, N., Terui, T., Ohuchi, K., Hattori, T., and Tamura, G.: **B cells capturing antigen conjugated with CpG oligodeoxynucleotides induce Th1 cells by elaborating IL-12.** *J. Immunol.* 2002, **169**:787–794.
- Zaluskienė, L., Kang, S., Sparks, K., Zinn, K.R., Schwiebert, L.M., Weaver, C.T., and Collawn, J.F.: **Enhancement of MHC class II-restricted responses by receptor-mediated uptake of peptide antigens.** *J. Immunol.* 2002, **169**:2337–2345.
- 8-11 A interação inicial das células T virgens com as células apresentadoras de antígenos é mediada pelas moléculas de adesão celular**
- Bromley, S.K., Burack, W.R., Johnson, K.G., Somersalo, K., Sims, T.N., Sumen, C., Davis, M.M., Shaw, A.S., Allen, P.M., and Dustin, M.L.: **The immunological synapse.** *Annu. Rev. Immunol.* 2001, **19**:375–396.
- Friedl, P., and Brocker, E.B.: **TCR triggering on the move: diversity of T-cell interactions with antigen-presenting cells.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:83–89.
- Gunzer, M., Schafer, A., Borgmann, S., Grabbe, S., Zanker, K.S., Brocker, E.B., Kampgen, E., and Friedl, P.: **Antigen presentation in extracellular matrix: interactions of T cells with dendritic cells are dynamic, short lived, and sequential.** *Immunity* 2000, **13**:323–332.
- Montoya, M.C., Sancho, D., Vicente-Manzanares, M., and Sanchez-Madrid, F.: **Cell adhesion and polarity during immune interactions.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:68–82.
- Wang, J., and Eck, M.J.: **Assembling atomic resolution views of the immunological synapse.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, **15**:286–293.
- 8-12 As células apresentadoras emitem os três tipos de sinais para a expansão clonal e diferenciação das células T virgens**
- Bour-Jordan, H., and Bluestone, J.A.: **CD28 function: a balance of costimulatory and regulatory signals.** *J. Clin. Immunol.* 2002, **22**:1–7.
- Gonzalo, J.A., Delaney, T., Corcoran, J., Goodearl, A., Gutierrez-Ramos, J.C., and Coyle, A.J.: **Cutting edge: the related molecules CD28 and inducible costimulator deliver both unique and complementary signals required for optimal T-cell activation.** *J. Immunol.* 2001, **166**:1–5.
- Kapsenberg, M.L.: **Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:984–993.
- Wang, S., Zhu, G., Chapoval, A.I., Dong, H., Tamada, K., Ni, J., and Chen, L.: **Costimulation of T cells by B7-H2, a B7-like molecule that binds ICOS.** *Blood* 2000, **96**:2808–2813.
- 8-13 A coestimulação dependente de CD28 das células T ativadas induz a expressão do fator de crescimento, a interleucina-2, de células T, e do receptor de alta afinidade da IL-2**
- Appleman, L.J., Berezovskaya, A., Grass, I., and Boussiotis, V.A.: **CD28 costimulation mediates T cell expansion via IL-2-independent and IL-2-dependent regulation of cell cycle progression.** *J. Immunol.* 2000, **164**:144–151.
- Chang, J.T., Segal, B.M., and Shevach, E.M.: **Role of costimulation in the induction of the IL-12/IL-12 receptor pathway and the development of autoimmunity.** *J. Immunol.* 2000, **164**:100–106.
- Gaffen, S.L.: **Signaling domains of the interleukin 2 receptor.** *Cytokine* 2001, **14**:63–77.
- Michel, F., Attal-Bonnefoy, G., Mangino, G., Mise-Omata, S., and Acuto, O.: **CD28 as a molecular amplifier extending TCR ligation and signaling capabilities.** *Immunity* 2001, **15**:935–945.
- Zhou, X.Y., Yashiro-Ohtani, Y., Nakahira, M., Park, W.R., Abe, R., Hamaoka, T., Naramura, M., Gu, H., and Fujiwara, H.: **Molecular mechanisms underlying differential contribution of CD28 versus non-CD28 costimulatory molecules to IL-2 promoter activation.** *J. Immunol.* 2002, **168**:3847–3854.
- 8-14 O sinal 2 pode ser modificado por vias coestimuladoras adicionais**
- Greenwald, R.J., Freeman, G.J., and Sharpe, A.H.: **The B7 family revisited.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:515–548.
- Watts, T.H.: **TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:23–68.
- 8-15 O reconhecimento do antígeno na ausência de coestimulação leva à inativação funcional ou deleção clonal das células T periféricas**
- Schwartz, R.H.: **T cell anergy.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:305–334.
- Vanhove, B., Laflamme, G., Coulon, F., Mouglin, M., Vusio, P., Haspot, F., Tiollier, J., and Souillou, J.P.: **Selective blockade of CD28 and not CTLA-4 with a single-chain Fv- α 1-antitrypsin fusion antibody.** *Blood* 2003, **102**:564–570.

- Wekerle, T., Blaha, P., Langer, F., Schmid, M., and Muehlbacher, F.: **Tolerance through bone marrow transplantation with costimulation blockade.** *Transpl. Immunol.* 2002, **9**:125–133.
- 8-16 As células T em proliferação se diferenciam em células T efetoras que não necessitam de coestimulação para desempenhar suas funções**
- Gudmundsdottir, H., Wells, A.D., and Turka, L.A.: **Dynamics and requirements of T cell clonal expansion at the single-cell level: effector function is linked to proliferative capacity.** *J. Immunol.* 1999, **162**:5212–5223.
- London, C.A., Lodge, M.P., and Abbas, A.K.: **Functional responses and costimulator dependence of memory CD4⁺ T cells.** *J. Immunol.* 2000, **164**:265–272.
- Schweitzer, A.N., and Sharpe, A.H.: **Studies using antigen-presenting cells lacking expression of both B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) show distinct requirements for B7 molecules during priming versus restimulation of Th2 but not Th1 cytokine production.** *J. Immunol.* 1998, **161**:2762–2771.
- 8-17 As células T se diferenciam em várias subpopulações de células efetoras funcionalmente distintas**
- Abbas, A.K., Murphy, K.M., and Sher, A.: **Functional diversity of helper T lymphocytes.** *Nature* 1996, **383**:787–793.
- Glimcher, L.H., and Murphy, K.M.: **Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up.** *Genes Dev.* 2000 **14**:1693–1711.
- Sakaguchi, S., Ono, M., Setoguchi, R., Yagi, H., Hori, S., Fehervari, Z., Shimizu, J., Takahashi, T., and Nomura, T.: **Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease.** *Immunol. Rev.* 2006, **212**:8–27.
- 8-18 As células T CD8 virgens podem ser ativadas de diferentes formas para se tornarem células efetoras citotóxicas armadas**
- Andreasen, S.O., Christensen, J.E., Marker, O., and Thomsen, A.R.: **Role of CD40 ligand and CD28 in induction and maintenance of antiviral CD8⁺ effector T cell responses.** *J. Immunol.* 2000, **164**:3689–3697.
- Blazevic, V., Trubey, C.M., and Shearer, G.M.: **Analysis of the costimulatory requirements for generating human virus-specific T helper and effector responses.** *J. Clin. Immunol.* 2001, **21**:293–302.
- Croft, M.: **Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity?** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:609–620.
- Liang, L., and Sha, W.C.: **The right place at the right time: novel B7 family members regulate effector T cell responses.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:384–390.
- Seder, R.A., and Ahmed, R.: **Similarities and differences in CD4⁺ and CD8⁺ effector and memory T cell generation.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:835–842.
- Weninger, W., Manjunath, N., and von Andrian, U.H.: **Migration and differentiation of CD8⁺ T cells.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:221–233.
- 8-19 Diferentes formas do sinal 3 levam à diferenciação das células T CD4 virgens para vias efetoras distintas**
- Ansel, K.M., Lee, D.U., and Rao, A.: **An epigenetic view of helper T cell differentiation.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:616–623.
- Murphy, K.M., and Reiner, S.L.: **The lineage decisions of helper T cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:933–944.
- Nath, I., Vemuri, N., Reddi, A.L., Jain, S., Brooks, P., Colston, M.J., Misra, R.S., and Ramesh, V.: **The effect of antigen presenting cells on the cytokine profiles of stable and reactional lepromatous leprosy patients.** *Immunol. Lett.* 2000, **75**:69–76.
- Stockinger, B., Bourgeois, C., and Kassiotis, G.: **CD4⁺ memory T cells: functional differentiation and homeostasis.** *Immunol. Rev.* 2006, **211**:39–48.
- Szabo, S.J., Sullivan, B.M., Peng, S.L., and Glimcher, L.H.: **Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:713–758.
- Veldhoen, M., Hocking, R.J., Atkins, C.J., Locksley, R.M., and Stockinger, B.: **TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells.** *Immunity* 2006, **24**:179–189.
- Weaver, C.T., Harrington, L.E., Mangan, P.R., Gavrieli, M., and Murphy, K.M.: **Th17: an effector CD4 lineage with regulatory T cell ties.** *Immunity*, 2006, **24**:677–688.
- 8-20 As células T CD4 reguladoras estão envolvidas no controle da resposta imune adaptativa**
- Fantini, M.C., Becker, C., Monteleone, G., Pallone, F., Galle, P.R., and Neurath, M.F.: **TGF- β induces a regulatory phenotype in CD4⁺ CD25⁺ T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7.** *J. Immunol.* 2004, **172**:5149–5153.
- Fontenot, J.D., and Rudensky, A.Y.: **A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:331–337.
- Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., Bordignon, C., Narula, S., and Levings, M.K.: **Type 1 T regulatory cells.** *Immunol. Rev.* 2001, **182**:68–79.
- Sakaguchi, S.: **Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:345–352.
- 8-21 As interações das células T efetoras com as células-alvo são iniciadas pelas moléculas de adesão celular sem especificidade ao antígeno**
- Dustin, M.L.: **Role of adhesion molecules in activation signaling in T lymphocytes.** *J. Clin. Immunol.* 2001, **21**:258–263.
- van der Merwe, P.A., and Davis, S.J.: **Molecular interactions mediating T cell antigen recognition.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:659–684.
- 8-22 A ligação do complexo do receptor de célula T dirige a liberação de moléculas efetoras direcionando-as para as células-alvo**
- Bossi, G., Trambas, C., Booth, S., Clark, R., Stinchcombe, J., and Griffiths, G.M.: **The secretory synapse: the secrets of a serial killer.** *Immunol. Rev.* 2002, **189**:152–160.
- Dustin, M.L.: **Coordination of T-cell activation and migration through formation of the immunological synapse.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003, **987**:51–59.
- Montoya, M.C., Sancho, D., Vicente-Manzanares, M., and Sanchez-Madrid, F.: **Cell adhesion and polarity during immune interactions.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:68–82.
- Trambas, C.M., and Griffiths, G.M.: **Delivering the kiss of death.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:399–403.
- 8-23 As funções efetoras das células T são determinadas por uma gama de moléculas efetoras que elas produzem**
- &
- 8-24 As citocinas podem atuar localmente ou à distância**
- Guidotti, L.G., and Chisari, F.V.: **Cytokine-mediated control of viral infections.** *Virology* 2000, **273**:221–227.
- Harty, J.T., Tvinnereim, A.R., and White, D.W.: **CD8⁺ T cell effector mechanisms in resistance to infection.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:275–308.
- Santana, M.A., and Rosenstein, Y.: **What it takes to become an effector T cell: the process, the cells involved, and the mechanisms.** *J. Cell Physiol.* 2003, **195**:392–401.

8-25 As citocinas e seus receptores classificam-se em famílias distintas de proteínas estruturalmente relacionadas

- Basler, C.F., and Garcia-Sastre, A.: **Viruses and the type I interferon antiviral system: induction and evasion.** *Int. Rev. Immunol.* 2002, **21**:305–337.
- Boulay, J.L., O'Shea, J.J., and Paul, W.E.: **Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors.** *Immunity* 2003, **19**:159–163.
- Collette, Y., Gilles, A., Pontarotti, P., and Olive, D.: **A co-evolution perspective of the TNFSF and TNFRSF families in the immune system.** *Trends Immunol.* 2003, **24**:387–394.
- Proudfoot, A.E.: **Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:106–115.
- Taniguchi, T., and Takaoka, A.: **The interferon- α/β system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:111–116.
- Wong, M.M., and Fish, E.N.: **Chemokines: attractive mediators of the immune response.** *Semin. Immunol.* 2003, **15**:5–14.

8-26 As citocinas da família do TNF são proteínas triméricas normalmente associadas à superfície celular

- Hehlgans, T., and Mannel, D.N.: **The TNF–TNF receptor system.** *Biol. Chem.* 2002, **383**:1581–1585.
- Locksley, R.M., Killeen, N., and Lenardo, M.J.: **The TNF and TNF receptor super-families: integrating mammalian biology.** *Cell* 2001, **104**:487–501.
- Screaton, G., and Xu, X.N.: **T cell life and death signalling via TNF-receptor family members.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:316–322.
- Theill, L.E., Boyle, W.J., and Penninger, J.M.: **RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:795–823.
- Zhou, T., Mountz, J.D., and Kimberly, R.P.: **Immunobiology of tumor necrosis factor receptor superfamily.** *Immunol. Res.* 2002, **26**:323–336.

8-27 As células T citotóxicas podem induzir as células-alvo a sofrer morte celular programada

- Barry, M., and Bleackley, R.C.: **Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:401–409.
- Green, D.R., Droin, N., and Pinkoski, M.: **Activation-induced cell death in T cells.** *Immunol. Rev.* 2003, **193**:70–81.
- Greil, R., Anether, G., Johrer, K., and Tinhofer, I.: **Tracking death dealing by Fas and TRAIL in lymphatic neoplastic disorders: pathways, targets, and therapeutic tools.** *J. Leukoc. Biol.* 2003, **74**:311–330.
- Medana, I.M., Gallimore, A., Oxenius, A., Martinic, M.M., Wekerle, H., and Neumann, H.: **MHC class I-restricted killing of neurons by virus-specific CD8⁺ T lymphocytes is effected through the Fas/FasL, but not the perforin pathway.** *Eur. J. Immunol.* 2000, **30**:3623–3633.
- Russell, J.H., and Ley, T.J.: **Lymphocyte-mediated cytotoxicity.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:323–370.
- Wallin, R.P., Screpanti, V., Michaelsson, J., Grandien, A., and Ljunggren, H.G.: **Regulation of perforin-independent NK cell-mediated cytotoxicity.** *Eur. J. Immunol.* 2003, **33**:2727–2735.
- Zimmermann, K.C., and Green, D.R.: **How cells die: apoptosis pathways.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, **108**:S99–S103.

8-28 Proteínas efectoras citotóxicas que ativam a apoptose se localizam nos grânulos das células T citotóxicas CD8

- Barry, M., Heibein, J.A., Pinkoski, M.J., Lee, S.F., Moyer, R.W., Green, D.R., and Bleackley, R.C.: **Granzyme B short-circuits the need for caspase 8 activity during granule-mediated cytotoxic T-lymphocyte killing by directly cleaving Bid.** *Mol. Cell Biol.* 2000, **20**:3781–3794.
- Grossman, W.J., Revell, P.A., Lu, Z.H., Johnson, H., Bredemeyer, A.J., and Ley, T.J.: **The orphan granzymes of humans and mice.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, **15**:544–552.

Lieberman, J.: The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal.

- Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:361–370.
- Metkar, S.S., Wang B., Aguilar-Santelises, M., Raja, S.M., Uhlin-Hansen, L., Podack, E., Trapani, J.A., and Froelich, C.J.: **Cytotoxic cell granule-mediated apoptosis: perforin delivers granzyme B–serglycin complexes into target cells without plasma membrane pore formation.** *Immunity* 2002, **16**:417–428.
- Smyth, M.J., Kelly, J.M., Sutton, V.R., Davis, J.E., Browne, K.A., Sayers, T.J., and Trapani, J.A.: **Unlocking the secrets of cytotoxic granule proteins.** *J. Leukoc. Biol.* 2001, **70**:18–29.
- Yasukawa, M., Ohnami, H., Arai, J., Kasahara, Y., Ishida, Y., Fujita, S.: **Granule exocytosis, and not the fas/fas ligand system, is the main pathway of cytotoxicity mediated by alloantigen-specific CD4⁺ as well as CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in humans.** *Blood* 2000, **95**:2352–2355.

8-29 As células T citotóxicas matam seletivamente e de forma seriada os alvos que expressam um antígeno específico

- Bossi, G., Trambas, C., Booth, S., Clark, R., Stinchcombe, J., and Griffiths, G.M.: **The secretory synapse: the secrets of a serial killer.** *Immunol. Rev.* 2002, **189**:152–160.
- Stinchcombe, J.C., Bossi, G., Booth, S., and Griffiths, G.M.: **The immunological synapse of CTL contains a secretory domain and membrane bridges.** *Immunity* 2001, **15**:751–761.
- Trambas, C.M., and Griffiths, G.M.: **Delivering the kiss of death.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:399–403.

8-30 As células T citotóxicas também atuam liberando citocinas

- Amel-Kashipaz, M.R., Huggins, M.L., Lanyon, P., Robins, A., Todd, I., and Powell, R.J.: **Quantitative and qualitative analysis of the balance between type 1 and type 2 cytokine-producing CD8⁺ and CD8⁺ T cells in systemic lupus erythematosus.** *J. Autoimmun.* 2001, **17**:155–163.
- Kemp, R.A., and Ronchese, F.: **Tumor-specific Tc1, but not Tc2, cells deliver protective antitumor immunity.** *J. Immunol.* 2001, **167**:6497–6502.
- Prezzi, C., Casciaro, M.A., Francavilla, V., Schiaffella, E., Finocchi, L., Chircu, L.V., Bruno, G., Sette, A., Abrignani, S., and Barnaba, V.: **Virus-specific CD8⁺ T cells with type 1 or type 2 cytokine profile are related to different disease activity in chronic hepatitis C virus infection.** *Eur. J. Immunol.* 2001, **31**:894–906.
- Woodland, D.L., and Dutton, R.W.: **Heterogeneity of CD4⁺ and CD8⁺ T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, **15**:336–342.

8-31 As células T_H1 desempenham um papel central na ativação dos macrófagos

- Monney, L., Sabatos, C.A., Gaglia, J.L., Ryu, A., Waldner, H., Chernova, T., Manning, S., Greenfield, E.A., Coyle, A.J., Sobel, R.A., Freeman, G.J., and Kuchroo, V.K.: **Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease.** *Nature* 2002, **415**:536–541.
- Munoz Fernandez, M.A., Fernandez, M.A., and Fresno, M.: **Synergism between tumor necrosis factor- α and interferon- γ on macrophage activation for the killing of intracellular *Trypanosoma cruzi* through a nitric oxide-dependent mechanism.** *Eur. J. Immunol.* 1992, **22**:301–307.
- Stout, R., and Bottomly, K.: **Antigen-specific activation of effector macrophages by interferon- γ producing (T_H1) T-cell clones: failure of IL-4 producing (T_H2) T-cell clones to activate effector functions in macrophages.** *J. Immunol.* 1989, **142**:760–765.
- Shaw, G., and Kamen, R.: **A conserved AU sequence from the 3' untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation.** *Cell* 1986, **46**:659–667.

8-32 A ativação dos macrófagos pelas células T_H1 promove a morte microbiana e deve ser estritamente regulada para evitar dano aos tecidos

Duffield, J.S.: **The inflammatory macrophage: a story of Jekyll and Hyde.** *Clin. Sci. (Lond.)* 2003, **104**:27–38.

James, D.G.: **A clinicopathological classification of granulomatous disorders.** *Postgrad. Med. J.* 2000, **76**:457–465.

Labow, R.S., Meek, E., and Santerre, J.P.: **Model systems to assess the destructive potential of human neutrophils and monocyte-derived macrophages during the acute and chronic phases of inflammation.** *J. Biomed. Mater. Res.* 2001, **54**:189–197.

Wigginton, J.E., and Kirschner, D.: **A model to predict cell-mediated immune regulatory mechanisms during human infection with .** *J. Immunol.* 2001, **166**:1951–1967.

8-33 As células T_H1 coordenam a resposta do hospedeiro contra os patógenos intracelulares

Alexander, J., Satoskar, A.R., and Russell, D.G.: **species: models of intracellular parasitism.** *J. Cell. Sci.* 1999, **112**:2993–3002.

Berberich, C., Ramirez-Pineda, J.R., Hambrecht, C., Alber, G., Skeiky, Y.A., and Moll, H.: **Dendritic cell (DC)-based protection against an intracellular pathogen is dependent upon DC-derived IL-12 and can be induced by molecularly defined antigens.** *J. Immunol.* 2003, **170**:3171–3179.

Biedermann, T., Zimmermann, S., Himmelrich, H., Gummy, A., Egeter, O., Sakrauski, A.K., Seegmuller, I., Voigt, H., Launois, P., Levine, A.D., Wagner, H., Heeg, K., Louis, J.A., and Rocken, M.: **IL-4 instructs T_H1 responses and resistance to in susceptible BALB/c mice.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:1054–1060.

Koguchi, Y., and Kawakami, K.: **Cryptococcal infection and Th1-Th2 cytokine balance.** *Int. Rev. Immunol.* 2002, **21**:423–438.

Neighbors, M., Xu, X., Barrat, F.J., Ruuls, S.R., Churakova, T., Debets, R., Bazan, J.F., Kastelein, R.A., Abrams, J.S., and O'Garra, A.: **A critical role for interleukin 18 in primary and memory effector responses to that extends beyond its effects on interferon gamma production.** *J. Exp. Med.* 2001, **194**:343–354.

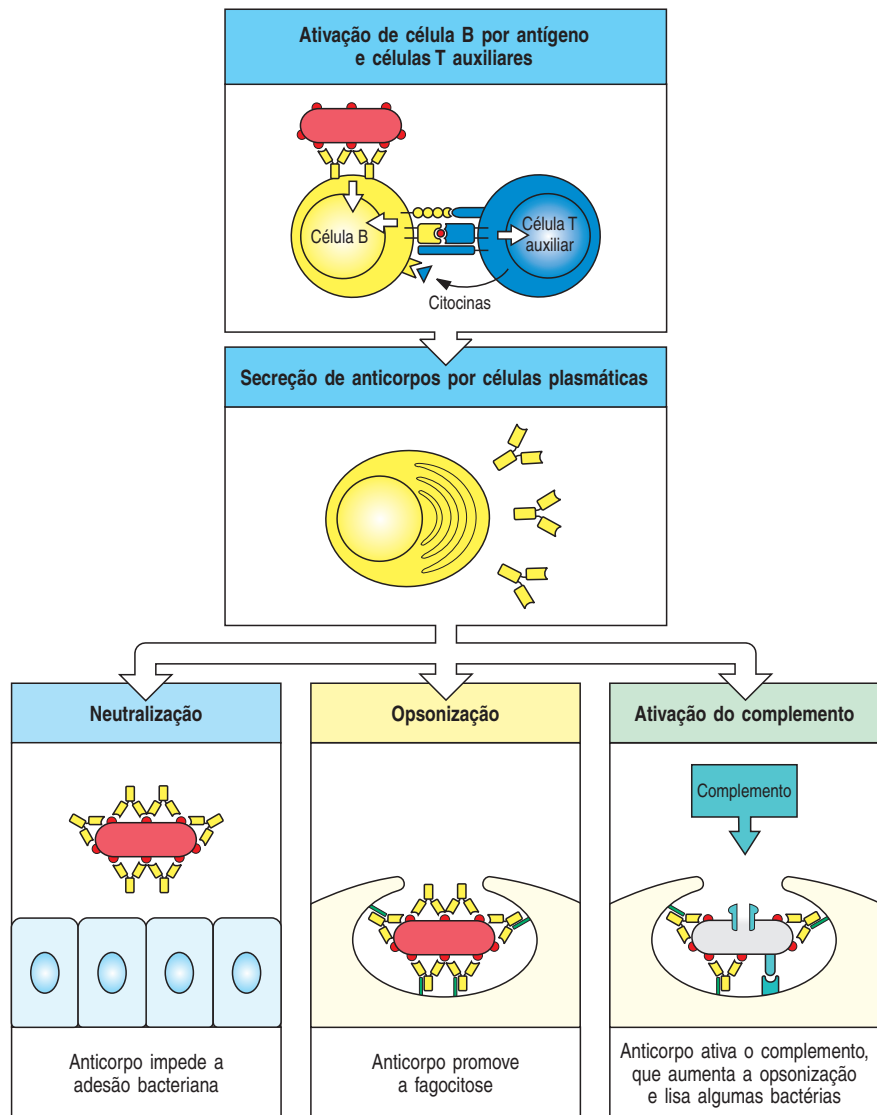
Resposta Imune Humoral

9

Muitas das bactérias que causam doenças infecciosas em humanos se multiplicam nos espaços extracelulares do corpo, e a maioria dos patógenos intracelulares dissemina-se movendo-se de célula para célula por meio de líquidos extracelulares. Os espaços extracelulares são protegidos pela **resposta imune humoral**, na qual os anticorpos produzidos pelas células B causam a destruição dos microrganismos extracelulares e impedem a disseminação das infecções intracelulares. A ativação das células B virgens é acionada pelo antígeno e normalmente requer células T auxiliares; as células B ativadas então se diferenciam em **células plasmáticas** secretoras de anticorpos (Figura 9.1) e em células B de memória. Neste capítulo, utilizamos o termo geral célula T auxiliar para qualquer célula T CD4 efetora – T_H1 ou T_H2 – que possa ativar uma célula B (ver Capítulo 8).

Os anticorpos contribuem para a imunidade de três formas principais (ver Figura 9.1). A primeira forma é chamada de **neutralização**. Para penetrar nas células, vírus e bactérias intracelulares, eles se ligam a moléculas específicas na superfície das células-alvo. Os anticorpos que se ligam ao patógeno podem impedir isso; diz-se que eles neutralizam o patógeno. A neutralização pelos anticorpos também é importante para prevenir que toxinas bacterianas entrem nas células. Na segunda forma, os anticorpos protegem contra bactérias que se multiplicam fora das células, principalmente facilitando a captura do patógeno pelos fagócitos. O revestimento da superfície de um patógeno para aumentar a fagocitose é denominado **opsonização**. Os anticorpos ligados ao patógeno são reconhecidos por células fagocíticas por meio de receptores chamados de receptores Fc que se ligam à região constante do anticorpo (região C). Na terceira forma, os anticorpos que cobrem um patógeno podem **ativar** as proteínas do **sistema do complemento** pelas vias clássicas, como descrito no Capítulo 2. Proteínas do complemento ligadas à superfície do patógeno opsonizam o patógeno pela ligação aos receptores de complemento nos fagócitos. Outros componentes do complemento recrutam células fagocíticas para o sítio de infecção, e os componentes terminais do complemento podem lisar certos microrganismos diretamente pela formação de poros em suas membranas. Os mecanismos efetores empregados em uma dada resposta são determinados pela cadeia pesada do isotipo dos anticorpos produzidos, que determina a sua classe (ver Capítulo 4).

Figura 9.1 A resposta imune humoral é mediada por moléculas de anticorpos secretadas por células plasmáticas. O antígeno que se liga ao receptor de antígeno da célula B sinaliza as células B e, ao mesmo tempo, é internalizado e processado em peptídeos que ativam as células T auxiliares armadas. Sinais a partir do antígeno ligado e a partir da célula T auxiliar induzem a célula B a proliferar e diferenciar-se em células plasmáticas que secretam anticorpos específicos (dois quadros superiores). Esses anticorpos protegem o hospedeiro de infecções de três formas principais. Primeiro, eles podem inibir os efeitos tóxicos ou a infectividade dos patógenos ligando-se a eles: isso é chamado de neutralização (quadro inferior à esquerda). Segundo, recobrindo os patógenos, eles podem permitir que células acessórias que reconhecem as porções Fc de arranjos de anticorpos ingiram e matem o patógeno, um processo chamado de opsonização (quadro inferior, central). Terceiro, os anticorpos podem desencadear a ativação do sistema do complemento. Proteínas do complemento podem aumentar fortemente a opsonização, matando diretamente certas células bacterianas (quadro inferior, à direita).



Na primeira parte deste capítulo, descreveremos as interações das células B virgens com células T auxiliares que resultam na ativação das células B na produção de anticorpos. Alguns antígenos microbianos importantes podem provocar a produção de anticorpos sem o auxílio das células T; por isso, devemos considerar também estas respostas aqui. A maioria das respostas de anticorpos passa por um processo chamado de maturação da afinidade, na qual anticorpos de maior afinidade ao seu antígeno-alvo são produzidos pela hipermutação somática dos genes da região variável do anticorpo (região V). O mecanismo molecular da hipermutação somática foi descrito no Capítulo 4, e neste veremos as suas consequências imunológicas. Também veremos novamente a troca de classes (ver Capítulo 4), que produz anticorpos de diferentes classes funcionais e confere uma diversidade funcional na resposta do anticorpo. Tanto a maturação da afinidade quanto a troca de classes ocorrem apenas nas células B e requerem o auxílio de células T. No restante do capítulo, discutiremos com detalhes os vários mecanismos efetores pelos quais os anticorpos controlam e eliminam as infecções. Como na resposta das células T, a resposta imune humoral produz memória imunológica, e isto será discutido no Capítulo 10.

Ativação de células B e produção de anticorpos

A imunoglobulina de superfície, que serve como **receptor do antígeno de células B (BCR, B-cell antigen receptor)**, pode ligar uma variedade de estruturas químicas. No contexto de infecções naturais, a imunoglobulina liga proteínas nativas, glicoproteínas e polissacarídeos, assim como partículas virais inteiras e células bacterianas, pelo reconhecimento dos epítopos nas suas superfícies. Ela tem dois papéis na ativação de células B. Primeiro, assim como o receptor de antígeno nas células T, ela transmite sinais para o interior da célula quando o antígeno está ligado (ver Capítulo 6). Segundo, o receptor de antígeno da célula B envia o antígeno ligado para sítios intracelulares, onde pode ser degradado para originar peptídeos que são devolvidos para a superfície da célula B ligado a moléculas do MHC de classe II (ver Capítulo 5). Esses complexos peptídeo:MHC de classe II são reconhecidos por células T auxiliares específicas para o antígeno, que já se diferenciaram em resposta ao mesmo patógeno, como descrito no Capítulo 8. As células T efectoras produzem citocinas que fazem as células B proliferarem e sua progênie diferenciar-se em células secretoras de anticorpos e em células B de memória. Alguns antígenos microbianos podem ativar as células B diretamente, na ausência de células T auxiliares, e a capacidade das células B para responder diretamente a esses antígenos fornece uma rápida resposta a vários patógenos importantes. Entretanto, o ajuste fino das respostas dos anticorpos para aumentar a afinidade do anticorpo pelo antígeno e a troca para a maioria das classes de imunoglobulinas, diferentes de IgM, dependem da interação das células B estimuladas por antígeno com as células T auxiliares e outras células presentes nos órgãos linfoides periféricos. Portanto, os anticorpos induzidos por antígenos microbianos isolados tendem a ter menor afinidade e a ser menos versáteis funcionalmente do que aqueles induzidos com o auxílio das células T.

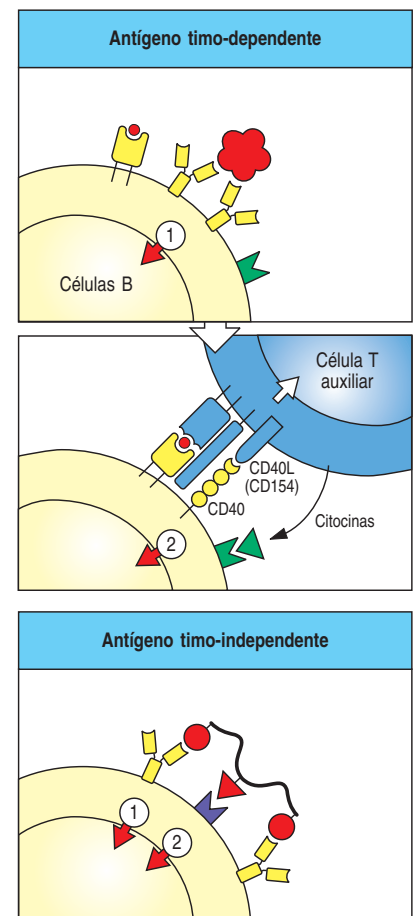
9-1 A resposta imune humoral é iniciada quando células B que se ligam ao antígeno são sinalizadas por células T auxiliares ou por certos antígenos microbianos isolados

É uma regra geral na imunidade adaptativa que os linfócitos virgens antígeno específicos sejam difíceis de serem ativados por antígenos isolados. Como vimos no Capítulo 8, a ativação de células T virgens requer um sinal coestimulatório das células apresentadoras de antígeno profissionais; as células B virgens também requerem sinais acessórios, que podem ser de uma célula T auxiliar ou, em alguns casos, diretamente dos constituintes microbianos.

As respostas de anticorpo aos antígenos proteicos requerem o auxílio das células T antígeno-específicas. Esses antígenos são incapazes de induzir as respostas de anticorpos em animais ou humanos que não têm células T, e portanto são conhecidos como **antígenos timo-dependentes** ou **antígenos TD**. Para receber ajuda das células T auxiliares, a célula B deve estar apresentando o antígeno na sua superfície de maneira que a célula T possa reconhecê-lo. Isso ocorre quando o antígeno ligado pela imunoglobulina da superfície em uma célula B é internalizado e devolvido à superfície da célula como peptídeo ligado a moléculas do MHC de classe II. As

Figura 9.2 Um segundo sinal é necessário para a ativação da célula B por antígenos timo-dependentes ou timo-independentes. O primeiro sinal necessário (indicado como 1 na figura) para ativação da célula B é enviado pelo seu receptor de antígeno (quadro superior). Para antígenos timo-dependentes, o segundo sinal (indicado como 2) é enviado por uma célula T auxiliar que reconhece fragmentos degradados do antígeno como peptídeos ligados a moléculas do MHC de classe II na superfície da célula B (quadro

central); a interação entre o ligante CD40 (CD40L, também chamado de CD154) na célula T e CD40 na célula B contribui para uma parte essencial desse segundo sinal. Para antígenos timo-independentes, o segundo sinal pode ser enviado pelo próprio antígeno (quadro inferior), pela ligação direta de uma parte do antígeno a um receptor do sistema imune inato (roxo) ou simplesmente pela ligação cruzada extensiva da IgM de membrana por um antígeno polimérico (não mostrado).



células T auxiliares que reconhecem o complexo peptídeo:MHC enviam, então, sinais ativadores para a célula B (Figura 9.2, dois quadros superiores). Quando uma célula T auxiliar ativada reconhece e liga um complexo peptídeo:MHC de classe II na superfície da célula B, ela induz a célula B a proliferar e a diferenciar-se em células plasmáticas produtoras de anticorpos (Figura 9.3). Esta necessidade pela célula T ajuda no sentido de que antes que uma célula B possa ser induzida a produzir anticorpos contra as proteínas de um patógeno infeccioso, as células T CD4 específicas para peptídeos desse patógeno devem ser ativadas para produzir células T auxiliares. Isto ocorre quando as células T virgens interagem com células dendríticas que apresentam os peptídeos apropriados, como descrito no Capítulo 8.

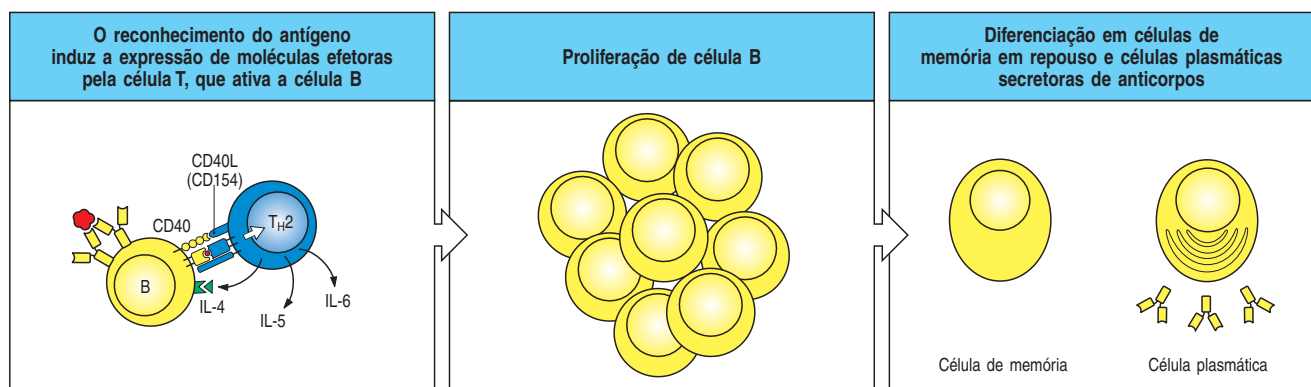
Embora as células T auxiliares peptídeo-específicas sejam necessárias às respostas de células B a antígenos proteicos, muitos constituintes dos micróbios, como os polissacarídeos bacterianos, podem induzir a produção de anticorpos na ausência de células T auxiliares. Esses antígenos microbianos são conhecidos como **antígenos timo-independentes** ou **antígenos TI**, pois podem induzir respostas de anticorpos em indivíduos que não possuem linfócitos T. O segundo sinal necessário para ativar a produção de anticorpos contra antígenos TI é fornecido diretamente pelo reconhecimento de um constituinte microbiano comum (ver Figura 9.2, quadro inferior) ou por massivas ligações cruzadas dos receptores de células B, que ocorreriam quando uma célula B se liga a repetidos epítomos em uma célula bacteriana. As respostas de anticorpos independentes do timo fornecem alguma proteção contra as bactérias extracelulares. Retornaremos a elas mais adiante.

9-2 As respostas da célula B ao antígeno são aumentadas pela coligação do correceptor da célula B

A resposta da célula B ao antígeno é bastante aumentada pela sinalização pelo **complexo correceptor da célula B** na superfície da célula, como descrito na Seção 6-17. O complexo correceptor é composto de três proteínas: CD19, CD21 e CD81. CD21 (também conhecido como receptor de complemento 2, CR2) é um receptor para os fragmentos do complemento C3d e C3dg (ver Seção 2-19). Quando o complemento é ativado, pelas vias inatas ou pela ligação do anticorpo a um antígeno como uma célula bacteriana, os componentes do complemento ativado são depositados sobre o próprio antígeno. Quando o receptor da célula B se liga ao antígeno em um desses complexos, CD21 pode ligar o complemento, aproximando o receptor de célula B e o correceptor, e gerando sinais por CD19 que ativam a via de sinalização da PI 3-quinase e coestimulam a resposta da célula B (ver Seção

Figura 9.3 Células T auxiliares armadas estimulam a proliferação e, então, a diferenciação das células B ligadoras de antígeno. A interação específica de uma célula B ligadora de antígeno com uma célula T auxiliar armada leva à expressão da molécula estimuladora de célula B ligante de CD40 (CD154) na superfície

da célula T auxiliar e à secreção das citocinas estimuladoras, IL-4, IL-5 e IL-6, pelas células B que orientam a proliferação e a diferenciação da célula B em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Uma célula B ativada pode alternativamente tornar-se uma célula de memória.



6-17). Acredita-se que as vias de sinalização ativadas por CD21 aumentam o sinal intracelular que leva diretamente à diferenciação e à produção de anticorpos, induz moléculas coestimuladoras na célula B, tornando-a, assim, mais efetiva na obtenção de ajuda pela célula T, e aumenta a captação, mediada por receptor, do antígeno. Ainda não se sabe quais destes efeitos têm maior influência no aumento da resposta da célula B.

A presença do correceptor de célula B aumenta muito as respostas do anticorpo, uma vez que os complexos que o anticorpo faz com o antígeno e C3dg produzem um antígeno mais potente, levando a uma ativação mais eficiente da célula B e da produção de anticorpo. O efeito da coligação do receptor de célula B e o correceptor é demonstrado quando camundongos são imunizados com lisozima da clara do ovo de galinha acoplada a três moléculas ligadas de C3dg. Nesse caso, a dose de lisozima modificada necessária para induzir anticorpo na ausência do adjuvante adicionado é tão baixa quanto 1/10.000 da necessária com a lisozima não-modificada.

9-3 As células T auxiliares ativam as células B que reconhecem o mesmo antígeno

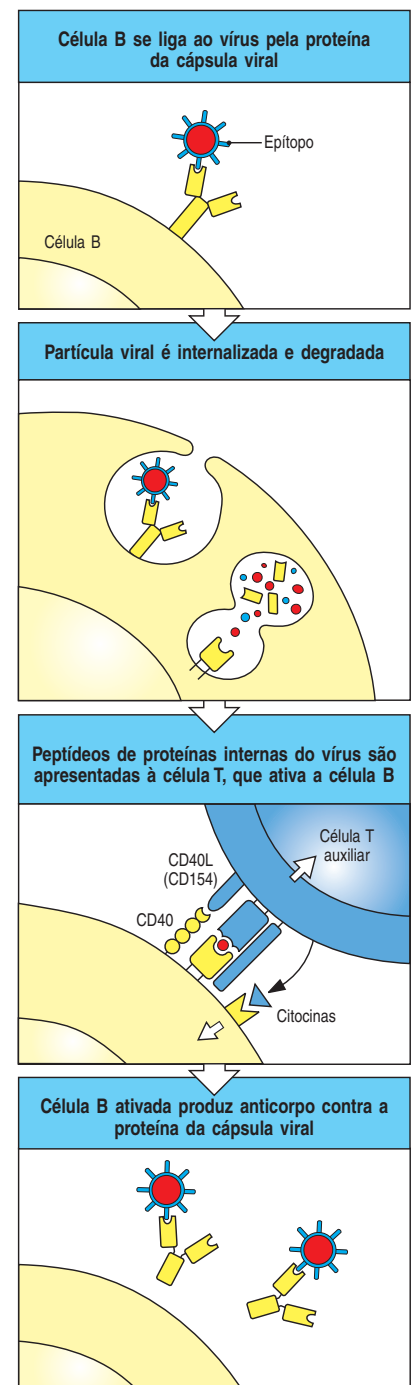
Uma dada célula B somente pode ser ativada por células T auxiliares que respondem ao mesmo antígeno: isto é chamado de **reconhecimento ligado**. Embora o epítipo reconhecido pela célula T auxiliar deva estar ligado àquele reconhecido pela célula B, as duas células não necessitam reconhecer epítipos idênticos. Vimos no Capítulo 5 que as células T podem reconhecer peptídeos derivados da região interna de proteínas, os quais são bastante distintos dos epítipos de superfície na mesma molécula, reconhecidos pelas células B. Para antígenos naturais mais complexos, como vírus e bactérias, que são compostos por múltiplas proteínas e carregam tanto epítipos de proteína como de carboidrato, a célula T e a célula B podem nem mesmo reconhecer a mesma molécula. Porém, é crucial que o peptídeo reconhecido pela célula T seja fisicamente associado ao antígeno reconhecido pela célula B, de modo que a célula B produzirá um peptídeo apropriado após a internalização do antígeno ligado aos seus receptores de célula B.

Por exemplo, ao reconhecer um epítipo em uma proteína da cápsula viral, uma célula B pode ligar-se e internalizar uma partícula viral completa. Após a internalização, a partícula viral é degradada, e os peptídeos das proteínas internas virais, bem como as proteínas do capsídeo, podem ser apresentados por moléculas do MHC de classe II na superfície da célula B. As células T auxiliares que foram instruídas precocemente em uma infecção por células dendríticas apresentando esses peptídeos internos podem, então, ativar a célula B para produzir anticorpos que reconhecem a proteína de revestimento viral (Figura 9.4).

A ativação específica da célula B pela sua célula T **cognata** – isto é, uma célula T auxiliar sensibilizada pelo mesmo antígeno – depende da capacidade da célula B antígeno-específica de concentrar o peptídeo apropriado em suas moléculas de superfície do MHC de classe II. As células B que se ligam a um antígeno específico são até 10.000 vezes mais eficientes em exibir fragmentos peptídicos daquele antígeno em suas moléculas do MHC de classe II do que as células B que não se ligam ao antígeno. Assim, uma célula T auxiliar ajudará somente aquelas células B cujos receptores se ligam ao antígeno contendo o peptídeo reconhecido pela célula T.

Figura 9.4 Células B e células T auxiliares devem reconhecer epítipos do mesmo complexo molecular para que possam interagir. Um epítipo em uma proteína da cápsula viral é reconhecido pela imunoglobulina de superfície em uma célula B, e o vírus é internalizado e degradado. Peptídeos derivados

de proteínas virais, incluindo proteínas internas, são devolvidos à superfície da célula B ligados a moléculas do MHC de classe II (ver Capítulo 5). Aqui, esses complexos são reconhecidos por células T auxiliares, que ajudam a ativar as células B a produzir anticorpos contra a proteína da cobertura.



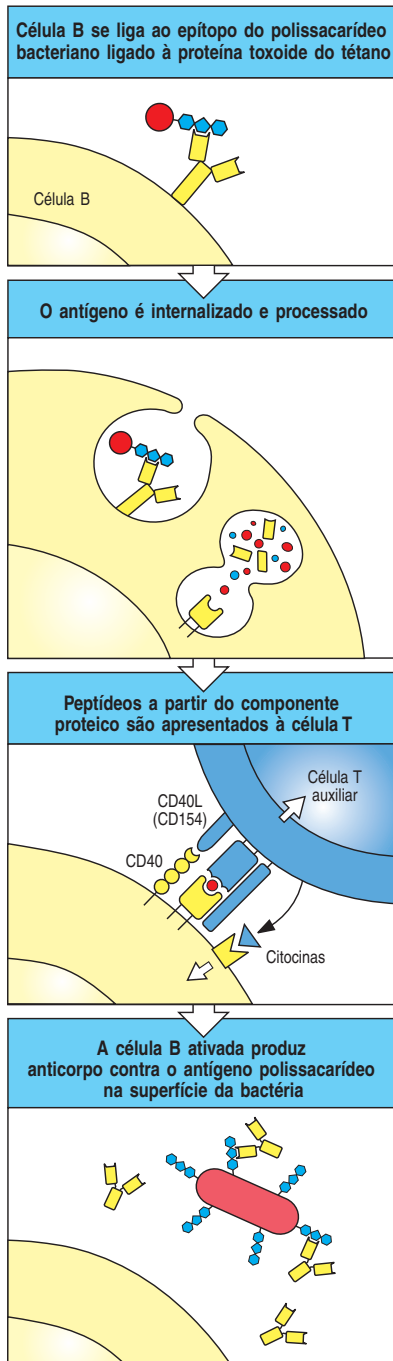


Figura 9.5 Antígenos proteicos ligados a antígenos polissacarídicos permitem que as células T auxiliem as células B polissacarídeo-específicas. A vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b é um conjugado do polissacarídeo bacteriano e da proteína toxoide do tétano. Uma célula B reconhece e se liga ao polissacarídeo, internaliza e degrada todo o conjugado e então

apresenta os peptídeos derivados do toxoide na superfície das moléculas do MHC de classe II. Células T auxiliares geradas em resposta a vacinações anteriores contra o toxoide reconhecem o complexo na superfície da célula B e ativam a célula B para produzir anticorpo antipolissacarídeo. Este anticorpo pode então proteger contra a infecção com *H. influenzae* tipo b.

A necessidade do reconhecimento ligado tem consequências importantes para a regulação e a manipulação da resposta imune humoral. Uma delas é que o reconhecimento ligado ajuda a assegurar a autotolerância, porque ele significa que uma resposta autoimune ocorrerá apenas se tanto uma célula T autorreativa como uma célula B autorreativa estiverem presentes ao mesmo tempo. Isto será discutido no Capítulo 14. Outra aplicação importante do reconhecimento ligado é na construção de vacinas, como as usadas para imunizar lactentes contra o *Haemophilus influenzae* tipo b. Esse patógeno bacteriano pode infectar os revestimentos do cérebro, denominados meninges, causando meningite. A imunidade protetora a esse patógeno é mediada por anticorpos contra seu polissacarídeo capsular. Embora os adultos produzam respostas timo-independentes muito efetivas a esses antígenos polissacarídicos, essas respostas são fracas no sistema imune imaturo do lactente. Assim, para fazer uma vacina efetiva para uso em lactentes, o polissacarídeo é ligado quimicamente ao toxoide tetânico, uma proteína estranha contra a qual os lactentes são rotineiramente vacinados de modo bem-sucedido (ver Capítulo 15). As células B que se ligam ao componente polissacarídico da vacina podem ser ativadas por células T auxiliares específicas para peptídeos do toxoide ligado (Figura 9.5).

O reconhecimento ligado foi descoberto originalmente por meio de estudos sobre a produção de anticorpos contra haptenos (ver Apêndice I, Seção A-1). Os haptenos são grupos químicos pequenos que não podem desencadear respostas de anticorpos por si próprios, pois não realizam ligações cruzadas nos receptores de células B e não podem recrutar a ajuda de células T. Entretanto, quando acoplados a uma proteína transportadora, tornam-se imunogênicos, visto que a proteína pode carregar múltiplos grupos de haptenos que agora podem realizar ligações cruzadas nos receptores de células B. Além disso, as respostas dependentes de células T são possíveis, pois as células T podem ser instruídas a responder a peptídeos derivados da proteína. A associação acidental de um hapteno a uma proteína é responsável por respostas alérgicas apresentadas por muitas pessoas ao antibiótico penicilina, que reage com as proteínas do hospedeiro para formar um hapteno acoplado que pode estimular uma resposta de anticorpos, como veremos no Capítulo 13.

9-4 Peptídeos antigênicos ligados a moléculas do MHC de classe II próprias nas células B ativam as células T auxiliares a produzir moléculas ligadas à membrana e secretadas que podem ativar a célula B

O reconhecimento dos complexos peptídeo:MHC de classe II nas células B ativa as células T auxiliares a produzir tanto moléculas ligadas a células quanto moléculas efetoras secretadas, que têm efeito sinérgico na ativação das células B. Uma molécula efetora de célula T particularmente importante é o ligante CD40 membro da família do TNF, que se liga à CD40 nas células B. CD40 é um membro da família do receptor TNF dos receptores das citocinas (ver Seção 8-26) e está envolvido na ativação de fases importantes da resposta das células B, como proliferação das células B, troca de classe das imunoglobulinas e hipermutação somática. A ligação do CD40 pelo seu ligante de CD40 ajuda a direcionar a célula B em repouso para o ciclo celular e é essencial às respostas da célula B aos antígenos timo-dependentes. Essa

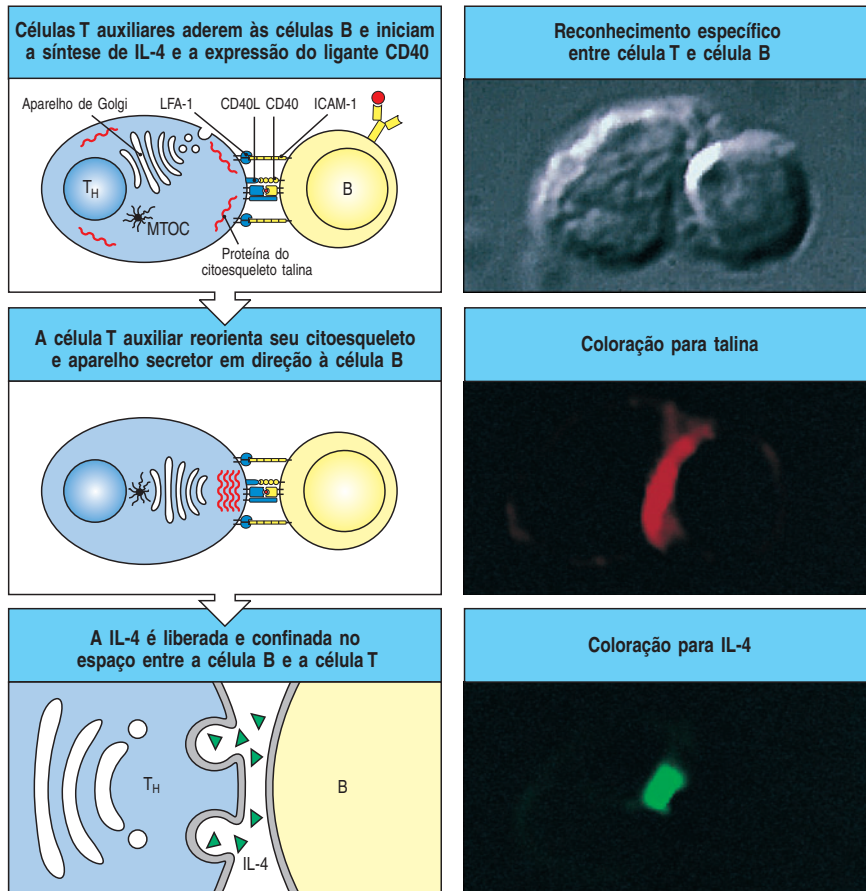


Figura 9.6 Quando uma célula T auxiliar encontra uma célula B de ligação ao antígeno, ela se torna polarizada e secreta IL-4 e outras citocinas, bem como o ligante CD40, membro da família do TNF associado às células, no local de contato entre as células. Na ligação do antígeno na célula B pelo receptor de célula T, a célula T auxiliar é induzida a expressar o ligante CD40, que se liga à CD40 da superfície da célula B. Como mostrado no topo do quadro à esquerda, a junção estreita formada entre as células após a ligação antígeno-específica parece ser selada por um anel de moléculas de adesão, com LFA-1 da célula T interagindo com a ICAM-1 da célula B. O citoesqueleto torna-se polarizado, como revelado pela realocização da proteína do citoesqueleto talina (corada em vermelho no quadro central à direita) para o local de contato entre as células, e o aparelho secretor (complexo de Golgi) é reorientado pelo citoesqueleto em direção ao ponto de contato com a célula B. Como mostrado nos quadros inferiores, as citocinas são liberadas no ponto de contato. O quadro inferior da direita mostra IL-4 (corada em verde) confinada ao espaço entre a célula B e a célula T auxiliar. MTOC, *microtubule-organization center*, centro de organização dos microtúbulos. (Fotografias cortesia de A. Kupfer.)

ligação também leva a célula B a aumentar sua expressão de moléculas coestimuladoras, especialmente aquelas da família B7. Essas, por sua vez, fornecem sinais importantes que sustentam o crescimento e a diferenciação das células T, aumentando, assim, a interação mútua entre células T e B.

As células B são estimuladas a proliferar *in vitro* quando expostas a uma mistura de ligante CD40 artificialmente sintetizado e citocina interleucina-4 (IL-4). A IL-4 é produzida por células T_H2 quando elas reconhecem seu ligante específico na superfície da célula B, e acredita-se que a IL-4 e o ligante CD40 tenham efeitos sinérgicos na estimulação da expansão clonal das células B que precede a produção de anticorpos *in vivo*. A IL-4 é secretada de modo polar pela célula T_H2 , sendo dirigida ao sítio de contato com a célula B (Figura 9.6), de modo que ela atua seletivamente na célula B-alvo antígeno-específica. A combinação do receptor de células B com a ligação de CD40, juntamente com IL-4 e outros sinais derivados do contato direto das células T, levam à proliferação das células B. Alguns desses sinais de contato adicionais foram recentemente elucidados. Eles envolvem outros TNF/membros da família de receptores de TNF, incluindo **CD30** e **ligante CD30** (agora chamado de CD153) e 4-1BB (CD137) nas células T com o ligante 4-1BB na célula B, assim como homólogos de B7 e CD28, incluindo **B7-RP** e ICOS, respectivamente. A citocina BAFF (ver Seção 7-27) da família TNF solúvel é secretada por células dendríticas e macrófagos e atua como fator de sobrevivência para diferenciação de células B. Após vários ciclos de proliferação, as células B podem diferenciar-se em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Duas citocinas adicionais – IL-5 e IL-6 – ambas secretadas pelas células T auxiliares, contribuem para essas últimas etapas da ativação da célula B.

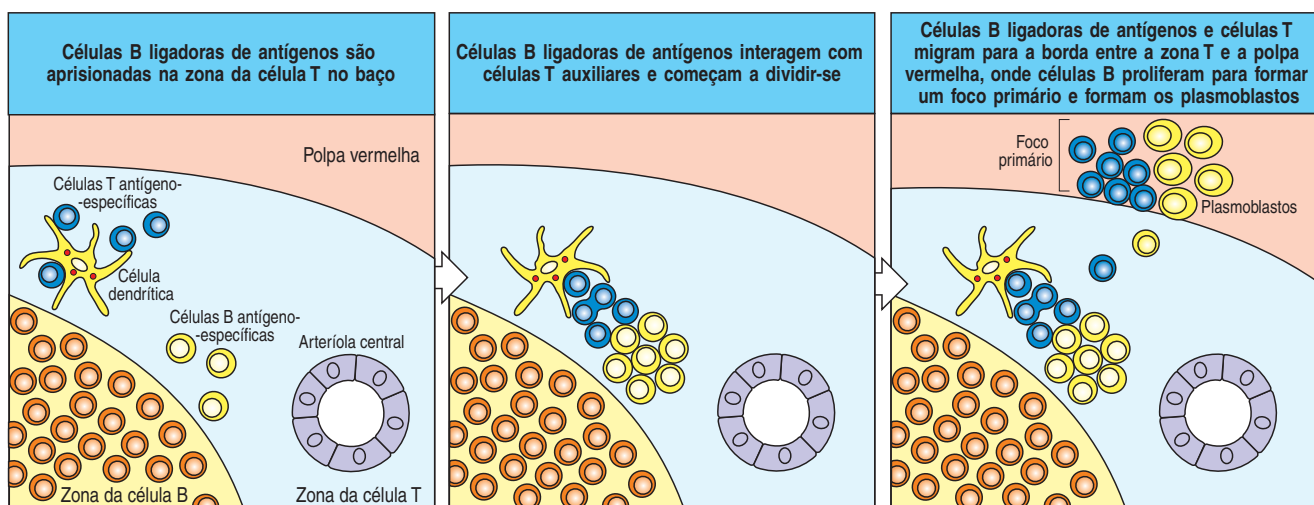
9-5 As células B que se ligaram ao antígeno via receptor de célula B são aprisionadas nas zonas de células T dos tecidos linfoides secundários

Uma das características mais intrigantes da resposta de anticorpos é como uma célula B faz para encontrar uma célula T auxiliar com uma especificidade de antígeno apropriada. Essa questão surge devido à frequência dos linfócitos virgens específicos para qualquer antígeno ser estimada entre 1 em 10.000 e 1 em 1.000.000. Assim, a chance de um encontro entre um linfócito T e um B que reconhecem o mesmo antígeno deveria estar entre 1 em 10^8 e 1 em 10^{12} . Uma dificuldade adicional é de que as células T e B geralmente ocupam zonas bastante distintas no tecido linfóide periférico – as **áreas de célula T** e os **folículos linfóides primários**, respectivamente (ver Figura 1.18 – 1.20). Quando células B virgens circulantes migram para estes tecidos por vênulas endoteliais altas, elas primeiro entram nas zonas da célula T e normalmente se movem rapidamente através da zona para o folículo primário. Como na ativação das células T virgens, a resposta à pergunta no início do parágrafo parece estar no aprisionamento específico de antígenos das células B circulantes.

Vimos, no Capítulo 8, como células T virgens recirculantes são aprisionadas muito eficientemente na zona da célula T de tecidos linfóides secundários pelo reconhecimento do seu antígeno peptídico apresentado nas células dendríticas, e lá são ativadas para o *status* de células T auxiliares. Experimentos engenhosos com camundongos transgênicos para genes rearranjados de imunoglobulinas mostraram que as células B que se ligaram a antígenos no sangue ou nos fluidos intracelulares são aprisionadas nas bordas das zonas de células T e células B do tecido linfóide periférico por um mecanismo similar (Figura 9.7). Um encontro com o antígeno faz a sinalização para que uma célula B virgem ative as moléculas de adesão que ela carrega na sua superfície de uma maneira semelhante à ativação que ocorre quando uma célula B virgem encontra seu antígeno (ver Figura 8.18). Assim, uma vez que elas se ligaram ao antígeno, as células B em migração são mobilizadas pela ativação das moléculas de adesão, como LFA-1, e pelo comprometimento dos receptores de quimiocinas, como o CCR7, um receptor para CCL19 e CCL21. Células B virgens circulantes podem encontrar-se e ligar-se a antígenos de patógenos na corrente sanguínea, ou como antígenos livres trazidos para os tecidos linfóides pela linfa. As células dendríticas podem ligar de forma passiva alguns antígenos diretamente ou outros na forma de complexos antígeno:anticorpo. Nessa condição, elas atuam como filtros que estão nos tecidos linfóides e concentram antígenos que estão entrando a partir de um local de infecção, de modo que as chances de uma célula B encontrar seu antígeno cognato são aumentadas.

O aprisionamento das células B que estão nas bordas das zonas de células T provê uma solução elegante para o problema de obter células B junto com suas célu-

Figura 9.7 Células B ligadoras de antígenos encontram células T na borda entre a zona das células T e B no tecido linfóide secundário. A ativação das células B no baço é mostrada aqui. Depois da entrada no baço, a partir do sangue através do *sinus* marginal (não mostrado), as células T virgens e as células B migram para diferentes regiões, como descrito no Capítulo 7. Se as células T encontram seu antígeno na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, como uma célula dendrítica, na zona da célula T, elas se tornam ativadas, sendo que algumas se diferenciam em células T auxiliares (quadro da esquerda). Se células B específicas para o mesmo antígeno o encontram, no sangue ou nos fluidos de tecidos, ou localizado na superfície de células dendríticas nos tecidos linfóides, eles são aprisionados na zona da célula T, próximo da borda entre a zona da célula T e da B, onde elas podem encontrar células T auxiliares ativadas específicas para o mesmo antígeno. Esta interação dá origem a uma proliferação inicial de células B (quadro central). No baço, os linfócitos ativados então migram para a borda da zona da célula T e polpa vermelha, onde eles continuam a proliferar e onde as células B se diferenciam em plasmoblastos, formando um foco primário (quadro da direita). Nos linfonodos, o foco primário surge nos cordões medulares (ver Figura 9.9).



las T auxiliares apropriadas. As células B que já se encontram no folículo linfóide quando elas se encontram com o antígeno provavelmente também migram para a borda entre as zonas T e B. Assim, células B que se ligaram ao antígeno são aprisionadas de modo seletivo, precisamente na localização correta, para maximizar suas chances de encontrar uma célula T auxiliar que possa ativá-las. As células B estimuladas por antígenos que falham na interação com as células T que reconhecem o mesmo antígeno morrem dentro de 24 horas.



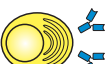
Após o encontro inicial, as células B e suas células T cognatas migram da borda entre a zona T e a zona B para continuar sua proliferação e diferenciação. No baço, elas se movem para as bordas da zona T e polpa vermelha onde estabelecem um **foco primário** de expansão clonal (ver Figura 9.7). Nos linfonodos, o foco primário está localizado nos cordões medulares, onde a linfa é drenada para fora dos linfonodos. O foco primário aparece cerca de 5 dias após uma infecção ou imunização com um antígeno que não foi previamente encontrado. Este tempo se correlaciona com o tempo necessário para que as células T auxiliares se diferenciem.

9-6 Células plasmáticas secretoras de anticorpos se diferenciam das células B ativadas

Tanto células T como células B proliferam no foco primário por vários dias e isto constitui a primeira fase da resposta imune humoral primária. Algumas dessas células B em proliferação se diferenciam em **plasmoblastos** produtores de anticorpos no foco primário. Outras podem migrar para o folículo linfóide e diferenciar-se mais tarde antes de se tornarem células plasmáticas, como descreveremos mais adiante. Os plasmoblastos são células que começaram a secretar anticorpos, todavia continuam a dividir-se e a expressar várias das características de células B ativadas que permitem a sua interação com células T. Após mais alguns dias, os plasmoblastos param de se dividir e, então, morrem ou se diferenciam em células do plasma. A diferenciação de uma célula B em uma célula plasmática é acompanhada por várias mudanças morfológicas que refletem seu compromisso na produção de grandes quantidades de anticorpos secretados. Algumas das células plasmáticas permanecem nos órgãos linfóides, onde a maioria migra para a medula óssea e onde continuam a produção de anticorpos.

As propriedades de células B em repouso, dos plasmoblastos e das células plasmáticas são comparadas na Figura 9.8. Os plasmoblastos e as células plasmáticas possuem um citoplasma abundante, composto predominantemente por múltiplas camadas de retículo endoplasmático rugoso (ver Figura 1.23). O núcleo mos-

Figura 9.8 Células plasmáticas secretam anticorpos em altos níveis, mas não podem mais responder ao antígeno ou às células T auxiliares. Células B virgens em repouso possuem imunoglobulinas ligadas à membrana (normalmente, IgM e IgD) e moléculas do MHC de classe II na sua superfície. Seus genes V não possuem mutações somáticas. Elas podem capturar o antígeno e apresentá-lo para as células T auxiliares, que, então, induzem as células B a proliferar, trocar o isotipo da imunoglobulina que elas estão produzindo (troca de classe ou de isotipo) e sofrer hipermutação somática; entretanto, as células B não secretam quantidades significativas de anticorpo. Os plasmoblastos têm um fenótipo intermediário. Eles secretam anticorpos, mas retêm imunoglobulinas substanciais de superfície e moléculas do MHC de classe II, podendo, assim, continuar a capturar e apresentar antígeno para as células T. As células plasmáticas são células B diferenciadas que secretam anticorpos. Elas não podem mais interagir com células T auxiliares, pois têm níveis muito baixos de imunoglobulinas de superfície e não possuem moléculas do MHC de classe II, embora geralmente já tenham sofrido troca de isotipo e hipermutação somática. As células plasmáticas também perderam a capacidade de trocar a classe do seu anticorpo ou de sofrer hipermutação somática adicional.

Linhagem de célula B	Propriedade					
	Intrínseca			Indutível		
	Ig de superfície	MHC de classe II de superfície	Altos níveis de secreção de Ig	Crescimento	Hipermutação somática	Troca de classe
 Célula B em repouso	Alta	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
 Plasmoblasto	Alta	Sim	Sim	Sim	Desconhecida	Sim
 Célula plasmática	Baixa	Não	Sim	Não	Não	Não

tra uma característica-padrão de condensação periférica da cromatina; o complexo de Golgi tem localização perinuclear e é proeminente visível, e as cisternas do retículo endoplasmático são ricas em imunoglobulinas, que, na célula plasmática, fazem parte de 10-20% de todas as proteínas sintetizadas. Embora os plasmoblastos continuem a expressar moléculas B7 coestimuladoras e moléculas do MHC de classe II, as células plasmáticas não o fazem. Assim, as células plasmáticas não podem mais apresentar antígenos às células T auxiliares, embora essas células T possam continuar fornecendo sinais importantes para diferenciação e sobrevivência das células plasmáticas, como IL-6 e CD40L. Os plasmoblastos expressam imunoglobulina de superfície, que é expressada nas células plasmáticas apenas em níveis baixos. Apesar de tudo, esses níveis baixos de imunoglobulinas de superfície podem ser importantes fisiologicamente, pois evidências recentes sugerem que a sobrevivência de células plasmáticas pode ser determinada em parte pela sua habilidade de continuar ligando antígenos. Células plasmáticas possuem uma variação do período de vida. Algumas sobrevivem apenas alguns dias até poucas semanas após sua diferenciação final, ao passo que outras possuem um período de vida longo e explicam a persistência das respostas de anticorpos.

9-7 A segunda fase da resposta imune primária de células B ocorre quando células B ativadas migram para os folículos e proliferam para formar os centros germinativos

Algumas células B que proliferaram cedo na resposta imune tomam uma rota com mais circuitos antes de se tornarem células plasmáticas. Junto com suas células T associadas, elas migram em direção a um folículo linfóide primário (Figura 9.9), onde continuam a proliferar, e por último formam um **centro germinativo** (Figura 9.10). Os folículos primários estão presentes em linfonodos não-estimulados na ausência de infecção e contêm células B em repouso aprisionadas em torno de uma densa rede de processos que se estendem a partir de um tipo de célula especializada – a **célula dendrítica folicular** (FDC, *follicular dendritic cell*). As células dendríticas foliculares atraem tanto células B virgens como ativadas para dentro dos folículos pela secreção da quimiocina CXCL13, que é reconhecida pelo receptor CXCR5 nas células B (ver Seção 7-25).

Não está claro se as células que semeiam o centro germinativo provêm de células inicialmente ativadas nas bordas da zona T-zona B ou de células que surgem mais tarde no foco primário, ou de ambas as fontes. Os centros germinativos são compostos principalmente por células B em proliferação, mas células T antígeno-específicas fazem parte de aproximadamente 10% dos linfócitos do centro germinativo e fornecem auxílio indispensável às células B. O centro germinativo é essencialmente uma ilha de divisão celular que se arranja entre um mar de células B em repouso nos folículos primários. As células B do centro germinativo em proliferação deslocam as células B em repouso em direção à periferia do folículo, formando a **zona do manto** de células em repouso ao redor do centro. Um folículo contendo um centro germinativo é conhecido como um **folículo secundário** (ver Figura 9.9). O centro germinativo cresce em tamanho à medida que a resposta imune procede e então

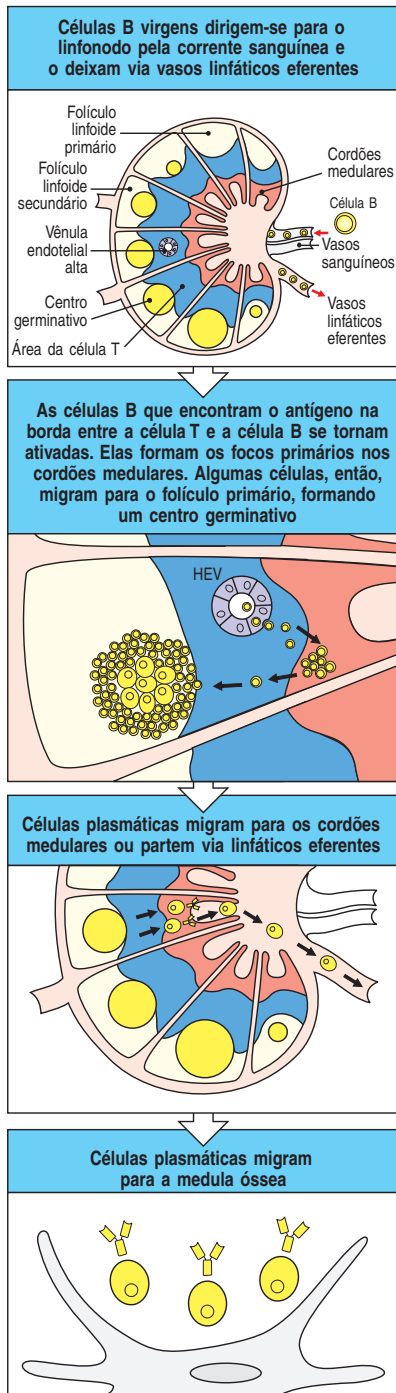


Figura 9.9 As células B ativadas formam os centros germinativos nos folículos linfóides. A ativação de células B em um linfonodo é mostrada aqui. Quadro superior: células B virgens circulantes entram nos linfonodos a partir do sangue via vênulas endoteliais altas; se elas não encontrarem antígeno, elas os deixam via vasos linfáticos eferentes. Segundo quadro: caso células B antígeno-específicas encontrarem tanto seu antígeno como células T auxiliares ativadas específicas para o mesmo antígeno, elas se tornam ativadas. Algumas células B ativadas na borda entre a célula T e a célula B formam um foco primário nos cordões

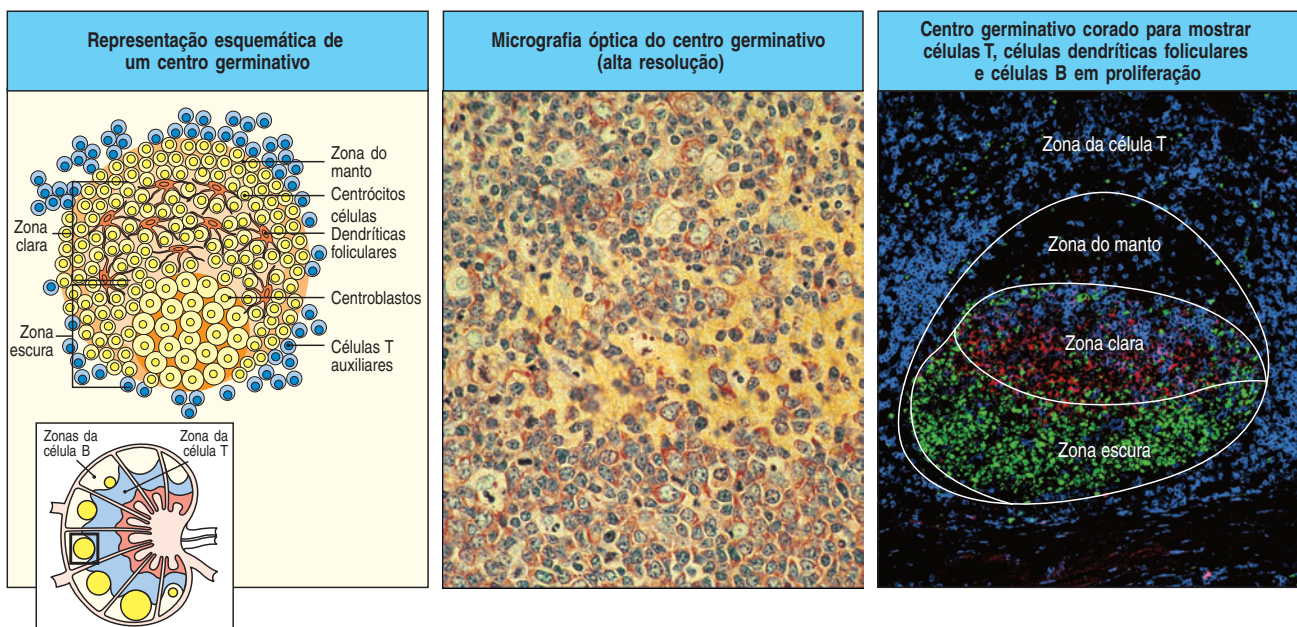
medulares, ao passo que outras migram para formar um centro germinativo dentro do folículo primário. Os centros germinativos são sítios de rápida proliferação e diferenciação de células B. Folículos nos quais os centros germinativos foram formados são conhecidos como folículos secundários. Dentro do centro germinativo, as células B começam a sua diferenciação em células plasmáticas secretoras de anticorpos ou células B de memória. Terceiro e quarto quadro: as células plasmáticas deixam o centro germinativo e migram para os cordões medulares, ou deixam os linfonodos via eferentes linfáticos e migram para a medula óssea.

murcha e finalmente desaparece quando a infecção é resolvida. Centros germinativos estão presentes por cerca de 3-4 semanas após a exposição inicial ao antígeno.

Os primeiros eventos no foco primário levam à rápida secreção de anticorpos específicos, que servem como uma proteção imediata em um indivíduo infectado. Por outro lado, a reação no centro germinativo fornece uma resposta tardia mais efetiva, quando o patógeno estabelece uma infecção crônica ou quando o hospedeiro é reinfectado. Assim, as células B sofrem várias modificações importantes no centro germinativo. Essas incluem a hipermutação somática, que altera as regiões V dos genes de imunoglobulina e permitem um processo chamado de maturação da afinidade, a qual seleciona para a sobrevivência das células B mudadas com alta afinidade pelo antígeno, e a troca de isotipo, que permite que essas células B selecionadas expressem uma variedade de funções efetoras na forma de anticorpos de diferentes classes. As células B selecionadas poderão se diferenciar em células B de memória, cuja função será descrita no Capítulo 10, ou em células plasmáticas, que começarão a secretar anticorpos de alta afinidade e de classe trocada durante a parte mais tardia de uma resposta imune primária.

O centro germinativo é um sítio de proliferação celular intensa, com células B se dividindo a cada 6-8 horas. Inicialmente, essas células B em rápida proliferação reduzem notadamente a sua expressão de imunoglobulinas de superfície, especialmente IgD. Essas células B são chamadas de **centroblastos**. À medida que o tempo passa, algumas células B reduzem as suas taxas de divisão e começam a expressar níveis mais altos de imunoglobulinas de superfície. Essas são chamadas de **centrócitos** e presumivelmente surgem a partir dos centroblastos. Os centroblastos proliferam inicialmente na zona escura do centro germinativo (ver Figura 9.10), assim chamada porque as células em proliferação estão densamente amontoadas. Com a progressão do desenvolvimento, as células B começam a ocupar a zona clara do centro germinativo, uma área do folículo que possui mais células dendríticas foliculares e células menos densamente empacotadas. Acreditava-se que somente os centroblastos da zona escura proliferavam e que os centrócitocitos na zona clara não se dividiam. Isso pode ser verdadeiro nos centros germinativos crônicos encontrados em tonsilas inflamadas que foram removidas cirurgicamente. Entretanto, em centros germinativos recentemente formados de camundongos, a proliferação pode ocorrer tanto na zona clara quanto na escura, e as células proliferativas da zona escura podem expressar quantidades moderadas de imunoglobulinas na sua superfície. Células dendríticas foliculares, que originalmente eram mais proemi-

Figura 9.10 Os centros germinativos são formados quando as células B ativadas penetram nos folículos linfoides. O centro germinativo é um microambiente especializado, no qual ocorrem a proliferação de células B, a hipermutação somática e a seleção para ligação de antígenos. Centroblastos agrupados intimamente formam a assim chamada “zona escura” do centro germinativo, como pode ser visto na parte inferior da fotomicrografia central, que mostra em alta resolução uma secção através de um centro germinativo de uma tonsila humana. A fotomicrografia à direita mostra, em baixa resolução, um centro germinativo de uma tonsila; as células B são encontradas na zona escura, zona clara e zona do manto. As células em proliferação são coradas em verde para o Ki67 – um antígeno expresso no núcleo de células em divisão – revelando os centroblastos na zona escura. A densa rede de células dendríticas foliculares, coradas em vermelho, ocupa principalmente a zona clara. As células na zona clara também estão proliferando, porém em um grau menor na maioria dos centros germinativos. Células B pequenas recirculando ocupam a zona do manto na extremidade do folículo da célula B. Grandes massas de células T CD4, coradas em azul, podem ser vistas nas zonas de células T, que separam os folículos. Também existe um número significativo de células T na zona clara do centro germinativo; a coloração de CD4 na zona escura está principalmente associada a fagócitos CD4 positivos. (Fotografias cortesia de I. MacLennan.)



nentes na zona clara, parecem reagir na formação do centro germinativo, e seus prolongamentos dendríticos tornam-se mais evidentes ao longo do centro germinativo à medida que ele se desenvolve. O resultado disso é que um centro germinativo maduro, no dia 15 após a imunização, assemelha-se mais a uma zona clara, com poucas características da zona escura clássica. Essa visão da evolução de um centro germinativo pode auxiliar na explicação de como as células B com alta afinidade pelo antígeno estimulador são selecionadas, como discutiremos a seguir.

9-8 Centros germinativos de células B sofrem hipermutação somática nas regiões V, e as células com mutações que aumentam a afinidade pelo antígeno são selecionadas

O que se sabe sobre os mecanismos moleculares da hipermutação somática foi descrito nas seções 4-17 e 4-18 como um dos mecanismos secundários para gerar maior diversidade entre os anticorpos. Aqui, descrevemos os sinais que levam ao início da hipermutação e as consequências biológicas das mutações em células B ativadas. A hipermutação somática é geralmente restrita às células B que estão proliferando nos centros germinativos. Entretanto, estudos *in vitro* têm mostrado que as células B podem ser induzidas a sofrer hipermutação fora dos centros germinativos quando seus receptores de células B fazem ligações cruzadas e recebem auxílio das células T ativadas, incluindo citocinas e estimulação por CD40.

Diferentemente dos outros mecanismos de diversificação das imunoglobulinas (ver Seção 4-1 a 4-6), que geram células B com receptores de células B radicalmente diferentes, a hipermutação somática tem o potencial de criar uma série de células B semelhantes que diferem sutilmente em sua especificidade e afinidade pelo antígeno. Isso ocorre porque a hipermutação somática geralmente envolve mutações pontuais individuais que mudam apenas um único aminoácido. Os genes da região V da imunoglobulina acumulam mutações em uma taxa de cerca de um par de bases por 10^3 pares de bases por divisão celular. As taxas de mutações de todo o restante do DNA de células somáticas são muito menores: aproximadamente uma alteração de par de bases a cada 10^{10} pares de bases por divisão celular. Essas mutações também afetam algum DNA que flanqueia o gene V rearranjado, mas geralmente não se estendem aos éxons da região C. Assim, mutações pontuais aleatórias são, de alguma forma direcionadas aos genes V rearranjados em uma célula B. Como cada uma das cadeias pesadas e leves expressas pelos genes da região V é codificada por cerca de 360 pares de bases, e cerca de três em cada quatro alterações de bases resultam em um aminoácido alterado, cada segunda célula B adquirirá uma mutação em seu receptor a cada divisão.

As mutações pontuais acumulam-se passo a passo à medida que os descendentes de células B individuais (clones de células B) se expandem no centro germinativo. As mutações podem afetar a habilidade de uma célula B em ligar-se a seu antígeno, afetando, assim, o destino da célula B no centro germinativo (Figura 9.11). A maioria das mutações tem um impacto negativo na habilidade do receptor de células B de ligar-se ao seu antígeno original, prevenindo a produção de uma molécula de imunoglobulina corretamente dobrada, ou alterando as regiões de determinação de complementariedade, de tal modo que a ligação do antígeno é reduzida ou abolida. Tais mutações são desastrosas para as células que as carregam; essas células são eliminadas por apoptose porque não podem mais produzir um receptor de célula B funcional, ou porque não podem competir com as células que se ligam ao antígeno mais fortemente. A mutação deletéria é um evento frequente, e centros germinativos estão repletos de células B apoptóticas que são rapidamente engolfadas por macrófagos, resultando nos **macrófagos de corpos corados** característicos, que contêm restos nucleares fortemente corados em seu citoplasma e são uma característica histológica dos centros germinativos.

Menos frequentemente, as mutações podem melhorar a afinidade do receptor da célula B pelo antígeno. As células que são portadoras dessas mutações são eficien-

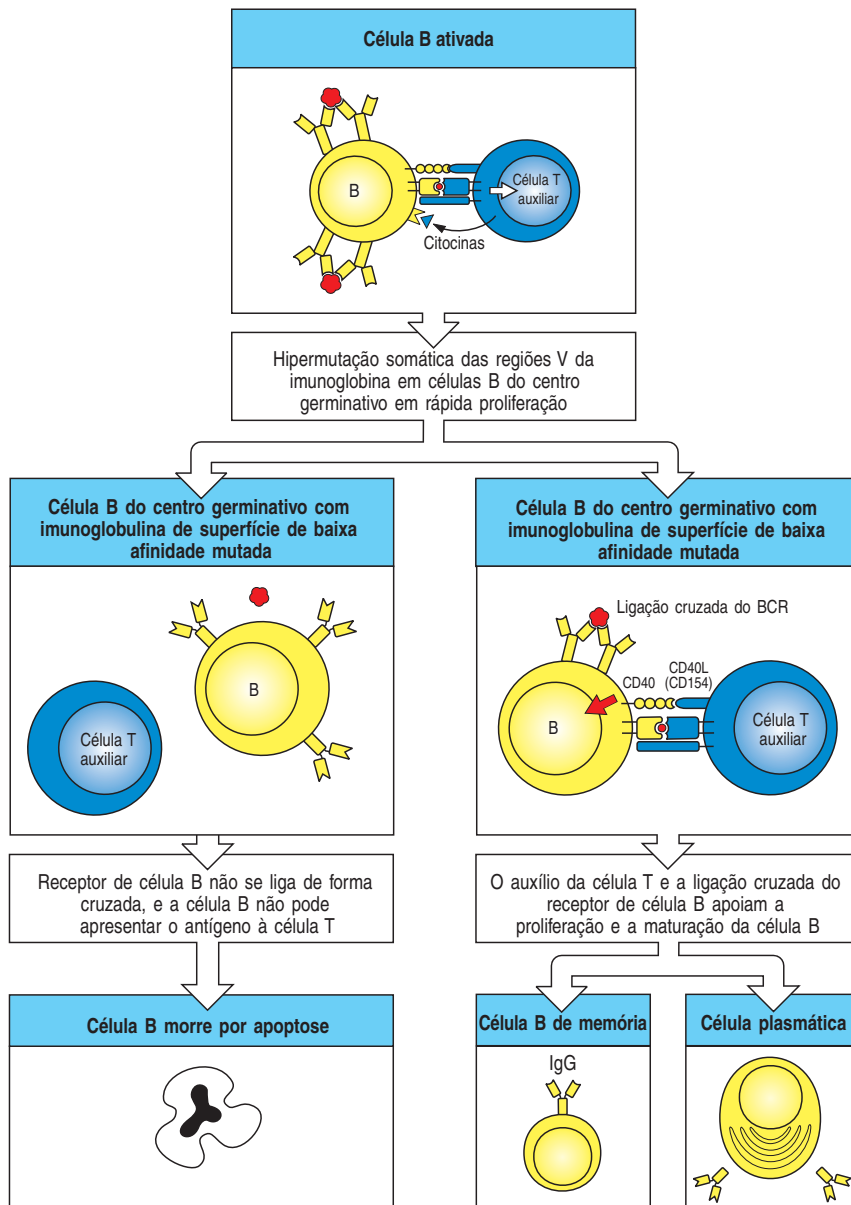


Figura 9.11 As células B ativadas sofrem ciclos de mutação e seleção pelos mutantes de maior afinidade no centro germinativo, resultando em células plasmáticas secretoras de anticorpos de alta afinidade e células B de memória de alta afinidade. As células B são ativadas inicialmente fora dos folículos, pela combinação do antígeno e células T (quadro superior). Elas migram para os centros germinativos (não mostrado), onde os eventos remanescentes ocorrem. A hipermutação somática pode resultar em substituições de aminoácidos nas regiões V da imunoglobulina que afetam o destino da célula B. Mutações que resultam em um receptor de célula B (BCR) de menor afinidade pelo antígeno (quadro à esquerda) previnem que a célula B seja ativada de forma eficiente, pois tanto a ligação cruzada ao receptor da célula B quanto a habilidade de apresentação de peptídeos antigênicos pela célula B às células T se encontra reduzida. Isso resulta na morte da célula B por apoptose. Dessa maneira, células com baixa afinidade são expurgadas do centro germinativo. A maioria das mutações é negativa ou neutra (não mostrado), e, assim, o centro germinativo é um sítio de morte massiva de células B, bem como de proliferação. Algumas mutações, entretanto, aumentam a habilidade do receptor de célula B de ligar-se ao antígeno. Isso aumenta a chance das células B de interagirem com as células T e, assim, proliferarem e sobreviverem (quadros à direita). As células sobreviventes sofrem ciclos repetidos de mutação e seleção, durante os quais algumas células B da progênie sofrem diferenciação em células B de memória ou em células plasmáticas (quadros inferiores à direita) e deixam o centro germinativo. Os sinais que regulam a decisão de diferenciação não são conhecidos.

temente selecionadas e expandidas. Se isso é devido à prevenção da morte celular e/ou aumento da divisão celular, ainda não está claro. De qualquer forma, é evidente que a seleção é frutífera. Após cada ciclo de mutação, a célula B começa a expressar o novo receptor, e isso determina o destino das células, podendo ser favorável ou desfavorável. Se for favorável, a célula sofre outro ciclo de divisão e mutação, e o processo de expressão e seleção é repetido. Dessa maneira, a afinidade e a especificidade das células B positivamente selecionadas são continuamente refinadas durante a resposta do centro germinativo – processo conhecido como **maturação de afinidade**. O fato de tanto os centróblastos quanto os centrócitos proliferarem e poderem expressar imunoglobulinas explica como a mutação e a seleção positiva podem ocorrer simultaneamente ao longo do centro germinativo, sem a necessidade de migração para trás e para frente entre as zonas clara e escura.

A evidência de seleções positiva e negativa é vista no padrão de hipermutações nas regiões V de células B que tenham sobrevivido à passagem através do centro germinativo (ver Seção 4-18). A existência de seleção negativa é mostrada pela relativa falta de substituições de aminoácidos nas regiões estruturais, refletindo

a perda das células que foram mutadas em qualquer um dos vários resíduos que são importantes para o dobramento da região V da imunoglobulina. A seleção negativa é uma força importante no centro germinativo e provavelmente elimina mais do que uma a cada duas células. Não fosse pela substancial seleção negativa, as células B que se dividissem três ou quatro vezes por dia em um único centro germinativo poderiam rapidamente criar uma progênie suficiente para cobrir um organismo inteiro; mais de um bilhão de células poderiam ser criadas em 10 dias em um único centro germinativo. Entretanto, um centro germinativo contém normalmente poucos milhares de células B no seu pico.

A marca de seleção positiva, por outro lado, é o acúmulo de várias trocas de aminoácidos nas regiões determinantes de complementaridade (ver Figura 4-25). A consequência desses ciclos de proliferação, de mutação e de seleção, que acontecem no centro germinativo, é que a média de afinidade da população de células B responsivas para seu antígeno aumenta a cada ciclo, explicando em grande parte o fenômeno observado da maturação da afinidade nas respostas de anticorpos. O processo de seleção pode ser bastante rigoroso: embora 50 a 100 células B possam semear o centro germinativo, a maioria dessas não deixa a progênie, e quando o centro germinativo atinge seu tamanho máximo, ele é tipicamente composto de descendentes de apenas uma ou poucas células B.

9-9 A troca de classe nas respostas de anticorpos timo-dependentes requer a expressão do ligante CD40 pela célula T auxiliar e é direcionada por citocinas

Os anticorpos são notáveis não apenas pela diversidade dos seus sítios de ligação ao antígeno, mas também por sua versatilidade como moléculas efetoras. A especificidade de uma resposta de anticorpos é determinada pelo sítio de ligação ao antígeno, que consiste nos dois domínios V variáveis, V_H e V_L . Em contraste, a ação efetora do anticorpo é determinada pelo isotipo da sua região C da cadeia pesada (ver Seção 3-1). Um dado domínio V da cadeia pesada pode associar-se à região C de qualquer isotipo pelo processo de troca de classe (ver Seção 4-20), que ocorre depois que as células B se tornam ativadas nas zonas de célula T dos órgãos linfoides e pode continuar nos focos primários e em uma parte das células no centro germinativo. Veremos mais adiante, neste capítulo, como os anticorpos de cada classe contribuem para a eliminação dos patógenos. Os rearranjos de DNA, que são a base da troca de classe e conferem esta diversidade funcional na resposta imune humoral, são direcionados por citocinas, especialmente aquelas liberadas pelas células T CD4 efetoras.

Todas as células B virgens expressam IgM e IgD na superfície da célula, e IgM é o primeiro anticorpo secretado (ver Seção 4-15), mas compreende menos do que 10% das imunoglobulinas encontradas no plasma; IgG é a mais abundante. Grande parte dos anticorpos no plasma foi, portanto, produzida por células B que sofreram troca de classe. Pouco do anticorpo IgD é produzido em qualquer momento; assim, os estágios iniciais da resposta dos anticorpos são dominados pelos anticorpos IgM. Mais adiante, IgG e IgA são as classes de anticorpos predominantes, com IgE contribuindo com uma parte pequena, mas importante da resposta. A predominância geral de IgG também se dá em parte pelo seu período de vida mais longo no plasma (ver Figura 4.16).

Interações produtivas entre células B e células T auxiliares são essenciais para que a troca de classe ocorra. Isto é demonstrado por pessoas que apresentam uma deficiência genética do ligante CD40, que é necessário para essas interações. A troca de classes é bastante reduzida em tais indivíduos e eles têm altos níveis anormais de IgM no plasma. Esta condição é, portanto, conhecida como **síndrome de hiper IgM**. Apesar da ausência do ligante CD40, estas pessoas produzem anticorpos IgM em resposta a antígenos timo-dependentes, que indicam que na resposta das células B, as interações entre CD40L e CD40 são mais importantes em permitir uma resposta imune sustentável que inclui a troca de classe. Outros defeitos que inter-

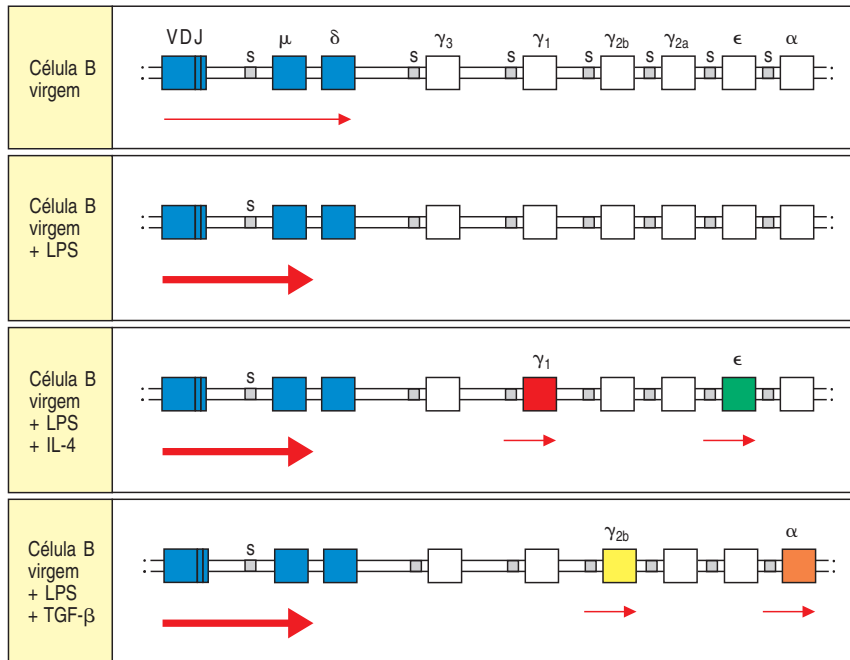


Figura 9.12 A troca de classe é precedida pela ativação transcricional de genes da região C de cadeias pesadas. Células B virgens em repouso transcrevem os genes para os isotipos de cadeia pesada μ e δ em baixos níveis, dando origem a IgM e IgD de superfície. Lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), que podem ativar as células B independentemente do antígeno, induzem a secreção de IgM. Entretanto, na presença de IL-4, $C_{\gamma 1}$ e C_{ϵ} são transcritos em baixos níveis, prenunciando trocas para a produção de IgG1 e IgE. Os transcritos originam antes a extremidade 5' da região para a qual a troca ocorre e não codificam para proteínas. Similarmente, TGF- β dá origem a transcritos de $C_{\gamma 2b}$ e C_{α} e direciona a troca para IgG2b e IgA. Não se sabe o que determina qual dos dois genes C de cadeia pesada ativados por transcrição sofre a troca. As setas vermelhas indicam a transcrição. A figura mostra a troca de classes em um camundongo.

ferem na troca de classe, como uma deficiência de CD40, ou da enzima citidina deaminase induzida por ativação (AID), essencial pelo processo de recombinação de troca de classe, também resulta em formas da síndrome de hiper IgM e são discutidas no Capítulo 12. Muito da IgM na síndrome de hiper IgM pode ser induzida por antígenos timo-independentes nos patógenos que infectam de forma crônica estes pacientes, que sofrem de imunodeficiência humoral severa.

O mecanismo de troca de classe e as regiões de troca entre as quais a recombinação ocorre para translocar a região V rearranjada na frente de diferentes regiões C são discutidas com detalhes na Seção 4-20. Entretanto, a seleção de uma região C como alvo para o processo de recombinação não é aleatória, mas é regulada por citocinas produzidas por células T auxiliares e outras células durante a resposta imune. A maior parte do que se sabe sobre a regulação da troca de classes pelas células T auxiliares provém de experimentos *in vitro* nos quais células B de camundongo são expostas a vários estímulos não-específicos, como o lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), juntamente com citocinas purificadas (Figura 9.12). Estes experimentos mostram que diferentes citocinas induzem preferencialmente a troca para diferentes isotipos. No camundongo, IL-4 induz preferencialmente a troca para IgG1 ($C_{\gamma 1}$) e IgE (C_{ϵ}), e o fator de crescimento transformante (TGF)- β induz a troca para IgG2b ($C_{\gamma 2b}$) e IgA (C_{α}). Células $T_H 2$ produzem ambas as citocinas e também produzem IL-5, que promove a secreção de IgA por células que já sofreram a troca. Embora células $T_H 1$ sejam iniciadores relativamente pobres de resposta a anticorpos, elas participam na troca de classes liberando interferon (INF)- γ , que preferencialmente induz a troca para IgG2a e IgG3. O papel das citocinas no direcionamento das células B para a produção dos diferentes isotipos de anticorpos está resumido na Figura 9.13. Tal mecanismo direcionado tem como base a observação de que células B individuais frequentemente sofrem troca para o mesmo gene C em ambos os cromossomos, mesmo que a cadeia pesada do anticorpo esteja sendo expressa a partir de apenas um dos cromossomos.

Citocinas induzem a troca de classe em parte pelo estímulo da produção de transcritos de RNA a partir dos sítios de recombinação por troca que se localizam a 5' de cada gene C de cadeia pesada (ver Figura 9.12). Quando células B ativadas são expostas a IL-4, por exemplo, a transcrição a partir de um sítio antes das regiões de troca de $C_{\gamma 1}$ e C_{ϵ} pode ser detectada um dia ou dois antes que a troca ocor-

Figura 9.13 Diferentes citocinas induzem a troca para diferentes classes de anticorpos. As citocinas individuais induzem (violeta) ou inibem (vermelho) a produção de certas classes de anticorpos. Grande parte dos efeitos inibitórios é provavelmente o resultado da troca direcionada para uma classe diferente. Estes dados são obtidos de experimentos com células de camundongo.

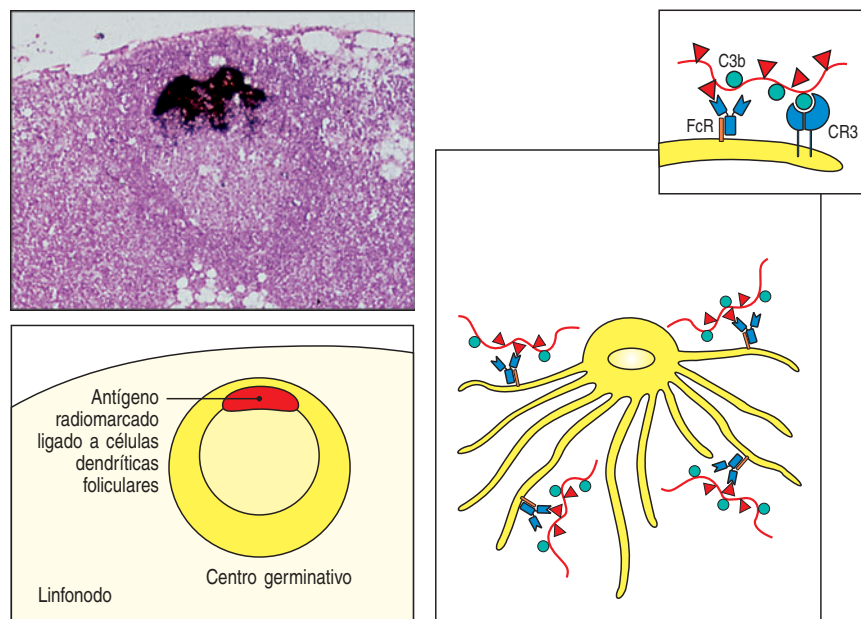
Papel das citocinas na regulação da expressão de classes de anticorpos							
Citocinas	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inibe	Inibe	Induz		Inibe	Induz	
IL-5							Aumenta a produção
IFN- γ	Inibe	Induz	Inibe		Induz	Inibe	
TGF- β	Inibe	Inibe		Induz			Induz

ra. Interessantemente, cada uma das citocinas que induz a troca parece induzir a transcrição a partir das regiões de troca de dois genes C diferentes de cadeia pesada, mas a recombinação específica ocorre em um ou outro desses genes apenas. Assim, células T auxiliares regulam a produção de anticorpos por células B e também o isotipo de cadeia pesada que determina a função efetora do anticorpo.

9-10 A ligação do receptor de célula B e CD40, junto com o contato direto com as células T, é necessária para manter as células B dos centros germinativos

As células B dos centros germinativos são inerentemente propensas a morrer, e para sobreviver, elas devem receber sinais específicos. Foi originalmente descoberto *in vitro* que células B do centro germinativo poderiam permanecer com vida quando ocorresse, simultaneamente, a ligação cruzada de seus receptores e a ligação do CD40 na superfície da célula. *In vivo*, esses sinais são liberados pelo antígeno e pelas células T, respectivamente. Sinais adicionais são também necessários à sobrevivência, os quais são fornecidos pelo contato direto com as células T. A natureza desses sinais é ainda obscura, mas podem incluir ICOS e B7-RP (ver Seção 9-4) e outros membros da família TNF/receptor TNF.

Figura 9.14 Complexos imunes se ligam à superfície das células dendríticas foliculares. Antígeno radiomarcado se localiza e persiste nos folículos linfóides de linfonodos de drenagem (ver micrografia óptica e representação esquemática a seguir, mostrando um centro germinativo em um linfonodo). O antígeno radiomarcado foi injetado três dias antes, e sua localização no centro germinativo é demonstrada pela intensa coloração escura. O antígeno está na forma de complexos antígeno:anticorpo:complemento ligados a receptores Fc e de complemento na superfície da célula dendrítica folicular, como mostrado de forma esquemática para os complexos imunes ligados tanto a Fc como a receptores CR3 no quadro da direita e inserto. Esses complexos não são internalizados. O antígeno pode permanecer nessa forma por longos períodos. (Fotografia cortesia de J. Tew.)



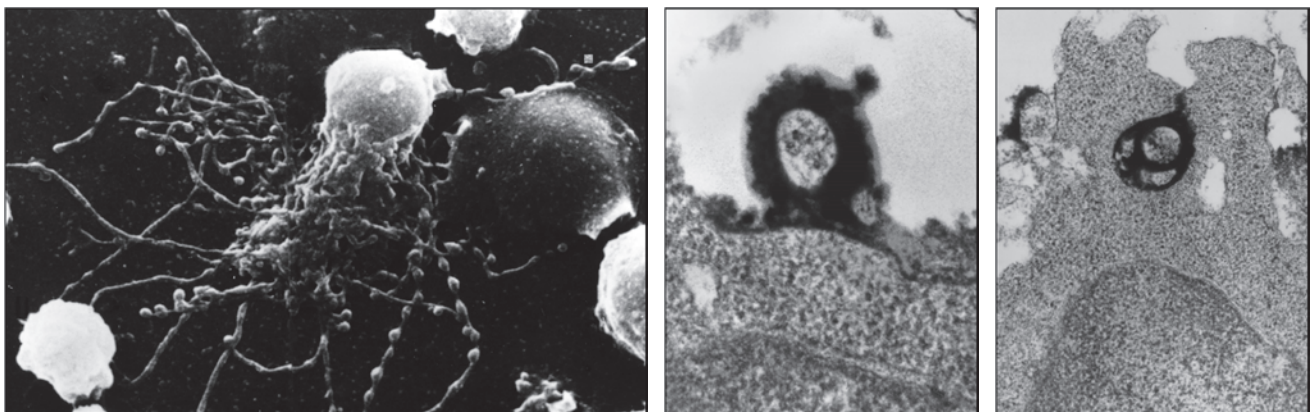
A origem do antígeno no centro germinativo foi tema de alguma controvérsia. O antígeno pode ser capturado e estocado por longos períodos de tempo na forma de complexos imunes nas células dendríticas foliculares (Figuras 9.14 e 9.15), e, por isso, assumiu-se que esse era o antígeno que mantinha a proliferação de células B no centro germinativo. Embora isso possa ser verdadeiro sob certas circunstâncias, agora existem evidências de que o antígeno das células dendríticas foliculares não é necessário para manter uma resposta normal no centro germinativo. Realmente, a função do antígeno armazenado nessas células é desconhecida, embora um papel possa ser manter células plasmáticas de longa duração. Então, qual é a origem do antígeno que mantém o centro germinativo? Em circunstâncias normais, é mais provável que patógenos vivos continuem a fornecer antígenos até que sejam eliminados pela resposta imune, e, após, o centro germinativo decai. Imunizações com antígenos proteicos são normalmente administradas de forma que a liberação do antígeno ocorra lentamente, o que mimetiza a situação com patógenos vivos. É difícil estimular a formação do centro germinativo por meio de imunização sem haver um patógeno vivo replicando ou sem uma liberação contínua de antígeno em paralelo (ver Apêndice I, Seção A-4).

Como os vários sinais que mantêm o centro germinativo exercem suas funções nas células B não está completamente entendido. Os sinais combinados a partir do receptor de células B e CD40 parecem aumentar a expressão de uma proteína chamada Bcl-X_L, semelhante ao Bcl-2, a qual promove a sobrevivência das células B pela inibição da apoptose (ver Seção 6-26). Sem dúvida, devem existir vários outros sinais ainda por serem descobertos que promovem a diferenciação das células B.

9-11 As células B sobreviventes do centro germinativo se diferenciam em células plasmáticas ou em células de memória

A finalidade das reações do centro germinativo é aumentar a resposta imune primária posterior. Células B do centro germinativo se diferenciam primeiro em plasmoblastos, estágio no qual elas sofrem hipermutação somática e algumas também podem sofrer troca de classe. Algumas então se diferenciam em células plasmáticas sob o controle de uma proteína reguladora, **BLIMP-1** (*B-lymphocyte-induced maturation protein 1*, proteína 1 de maturação induzida por linfócitos B). Este é um repressor de transcrição nas células B que desliga genes necessários para a proliferação de células B no centro germinativo e para troca de classes e maturação da afinidade. As células B nas quais BLIMP-1 é induzida se tornam células plasmáticas e cessam a proliferação, aumentam a síntese e secreção de imunoglobulinas e alteram suas propriedades da superfície celular. Isto envolve a regulação negativa do receptor de quimiocina CXCR5, que reconhece CXCL13 (ver Seção 9-7) e regulação positiva de CXCR4 e integrinas $\alpha_4\beta_1$, de modo que as células plasmáticas podem agora deixar os centros germinativos e migrar para os tecidos periféricos. Algumas

Figura 9.15 Complexos imunes ligados às células dendríticas foliculares formam icossomas, que são liberados e podem ser captados pelas células B presentes no centro germinativo. As células dendríticas foliculares possuem um corpo celular proeminente e vários processos dendríticos. Complexos imunes ligados aos receptores do complemento e ao Fc na superfície da célula dendrítica folicular se agrupam formando "esferas" proeminentes ao longo dos dendritos. Uma forma intermediária da célula dendrítica folicular é mostrada (quadro à esquerda) com dendritos filiformes retos e com outros que estão se tornando arredondados. Essas esferas são desprendidas das células como icossomas (corpos recobertos por complexos imunes), que podem ligar-se (quadro central) e serem captados pelas células B no centro germinativo (quadro à direita). Nos quadros central e direito, o icossoma foi formado com complexos imunes contendo peroxidase de raiz forte (HRP), que é eletrodensa e, assim, aparece escura na micrografia eletrônica de transmissão. Fotografias, cortesia de A.K. Szakal.



células plasmáticas do centro germinativo no linfonodo ou baço migram para a medula óssea, onde um subgrupo delas sobrevive por um longo período, ao passo que outras migram para a polpa vermelha do baço. As células B que foram ativadas nos centros germinativos de tecidos de mucosas e que são predominantemente trocadas para produção de IgA permanecem dentro do sistema das mucosas. As células plasmáticas obtêm sinais provenientes das células do estroma que são essenciais a sua sobrevivência e podem ter longa duração. Essas células plasmáticas de longa duração são uma fonte duradoura de anticorpos de alta afinidade.

Outras células B do centro germinativo se diferenciam em **células B de memória**. As células B de memória são células de longa duração, descendentes de células que foram uma vez estimuladas pelo antígeno e proliferaram no centro germinativo. Elas dividem-se lentamente; expressam imunoglobulinas de superfície, mas não secretam anticorpos, ou o fazem apenas em níveis muito baixos. Uma vez que os precursores das células B de memória participaram de reações nos centros germinativos, as células B de memória herdaram as mudanças genéticas que ocorreram nas células do centro germinativo, incluindo hipermutações somáticas e rearranjos gênicos que resultam em uma troca de classe. Os sinais que controlam qual a via de diferenciação que a célula B vai seguir, e mesmo se em algum momento a célula B continuará a se dividir, em vez de diferenciar-se, continuam a ser investigados. Discutiremos as células B de memória no Capítulo 10.

9-12 As respostas das células B aos antígenos bacterianos com capacidade intrínseca para ativar células B não requerem o auxílio de células T

Embora as respostas de anticorpos à maioria dos antígenos proteicos sejam dependentes das células T auxiliares, seres humanos e camundongos com deficiências de células T podem ainda produzir anticorpos contra vários antígenos bacterianos. Isso se deve às propriedades especiais de alguns polissacarídeos bacterianos, proteínas poliméricas e lipopolissacarídeos, que lhes permitem estimular as células B virgens na ausência do auxílio das células T. Esses antígenos são conhecidos como **antígenos timo-independentes (antígenos TI)**, pois estimulam fortes respostas de anticorpos em indivíduos atímicos. Esses produtos bacterianos não-proteicos não podem induzir respostas clássicas de células T; contudo, eles podem estimular respostas de anticorpos em indivíduos normais. Embora as respostas de células B a esses antígenos TI possam ocorrer em camundongos sem todas as células T e células matadoras naturais (NK), se tais células são ativadas durante o curso de uma resposta imune fisiológica (p. ex., por outro antígeno proteico ou via sistema imune inato), elas podem afetar a resposta imune TI. Em particular, citocinas secretadas por células T, células NKT ou células NK podem afetar o isotipo do anticorpo secretado. Células NKT (ver Seção 7-9) são particularmente intrigantes como células que podem influenciar a resposta TI a antígenos não-proteicos, porque os receptores de células T nessas células reconhecem certos polissacarídeos ligados ao MHC de classe I não-convencionais ou moléculas semelhantes ao MHC de classe I, como a CD1 (ver Seção 5-19).

Os antígenos timo-independentes enquadram-se em duas classes, que ativam as células B por dois mecanismos diferentes. Os **antígenos TI-1** possuem uma atividade intrínseca que pode induzir diretamente a divisão de células B. Em altas concentrações, essas moléculas causam a proliferação e a diferenciação da maioria das células B, independentemente de sua especificidade ao antígeno; isso é conhecido como **ativação policlonal** (Figura 9.16, dois quadros superiores). Como resultado, os antígenos TI-1 frequentemente são denominados **mitógenos das células B**, um mitógeno sendo uma substância que induz as células a sofrerem mitose. Um exemplo de mitógeno de células B e antígeno TI-1 é o LPS, que se liga à proteína ligadora de LPS e CD14 (ver Capítulo 2), que, então, associa-se ao receptor de ativação TLR-4 nas células B. O LPS ativa as células B somente com doses no mínimo 100 vezes maiores que aquelas necessárias para ativar as células dendríticas. Assim, quando

as células B são expostas a concentrações de antígenos TI-1 10^3 - 10^5 vezes menores que aquelas usadas para a ativação policlonal, somente se tornam ativadas as células B cujos receptores de células B também se ligam especificamente às moléculas TI-1. Nessas baixas concentrações de antígeno, quantidades suficientes de TI-1 para ativação de células B podem ser concentradas na superfície de células B apenas com o auxílio dessa ligação específica (Figura 9.16, dois quadros inferiores).

É provável que, como com qualquer outro antígeno patógeno, as concentrações de antígenos TI-1 sejam baixas durante os estágios iniciais de infecções *in vivo*; assim, apenas células B antígeno-específicas parecem ser ativadas, o que produzirá anticorpos específicos para o antígeno TI-1, que, por sua vez, poderá neutralizar os efeitos tóxicos dessas moléculas. Essas respostas têm um papel importante na defesa contra vários patógenos extracelulares, pois surgem antes das respostas timo-dependentes, já que não requerem instrução prévia e expansão clonal das células T auxiliares. Entretanto, os antígenos TI-1 são indutores ineficientes da maturação de afinidade e das células B de memória, que requerem a ajuda específica das células T antígeno-específicas.

9-13 As respostas de células B para polissacarídeos bacterianos não requerem a ajuda de células T peptídeo-específicas

A segunda classe de antígenos timo-independentes consiste em moléculas como os polissacarídeos capsulares bacterianos, que possuem estruturas altamente repetitivas. Esses antígenos timo-independentes, denominados **antígenos TI-2**, não têm a atividade estimulante intrínseca das células B. Enquanto os antígenos TI-1 podem ativar ambas as células B imaturas e maduras, os antígenos TI-2 somente podem ativar as células B maduras; as células B imaturas, como vimos na Seção 7-6, são inativadas por epítopos repetitivos. Os lactentes não produzem anticorpos contra os antígenos polissacarídicos eficientemente e isto pode ser porque a maioria de suas células B é imatura. As respostas a vários antígenos TI-2 são produzidas de forma proeminente pelas células B-1 (também conhecidas como células B CD5), que compreendem uma subpopulação de células B de replicação autônoma, e pelas células B da zona marginal, outro subgrupo único de células B não-recirculantes que ficam na borda da polpa branca do baço (ver Seção 7-28). Embora as células B-1 surjam precocemente no desenvolvimento, crianças jovens não fazem uma resposta plenamente efetiva aos antígenos carboidratos até cerca de 5 anos de idade. Por outro lado, células B da zona marginal são raras ao nascimento e se acumulam com a idade; portanto, elas podem ser responsáveis pela maioria das respostas fisiológicas do tipo TI-2, que também aumentam com a idade.

Os antígenos TI-2 atuam mais provavelmente fazendo ligações cruzadas simultaneamente com um número crítico de receptores de células B maduras específicas para o antígeno (Figura 9.17, quadros à esquerda). Também existe evidência de que as células dendríticas e macrófagos provêem sinais coestimuladores para a ativação inicial das células B pelos antígenos TI-2, sinais que são necessários à sobrevivência da célula B antígeno-específica e sua diferenciação em plasmoblastos secretores de IgM. Um desses sinais coestimuladores é a citocina BAFF da família TNF, que é secretada pela célula dendrítica e interage com o receptor TACI à célula B.

O excesso de ligações cruzadas dos receptores de células B origina células B maduras não-responsivas ou anérgicas, assim como as células B imaturas. Portanto, a densidade de epítopos para antígeno TI-2 apresentados às células B é crucial; se ela é muito baixa, as ligações cruzadas com os receptores são insuficientes para ativar a célula; se muito alta, a célula B torna-se anérgica.

As respostas das células B aos antígenos TI-2 fornecem uma resposta imediata e específica para uma importante classe de patógenos. Vários patógenos bacterianos extracelulares comuns estão envolvidos por uma cápsula polissacarídica que lhes permite resistir à ingestão por fagócitos. A bactéria não apenas escapa da des-

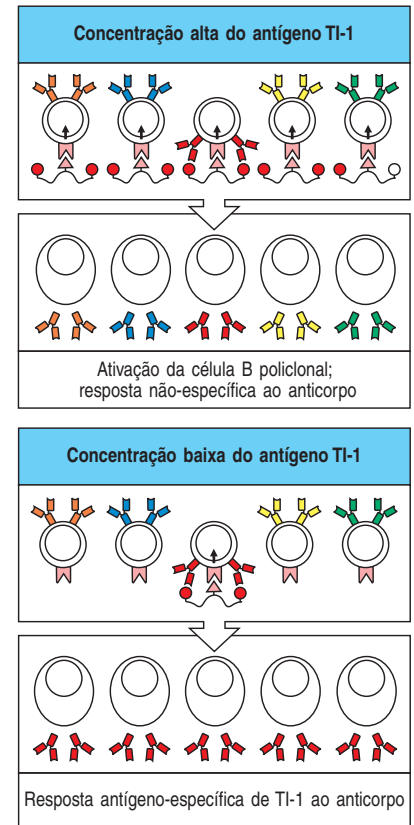
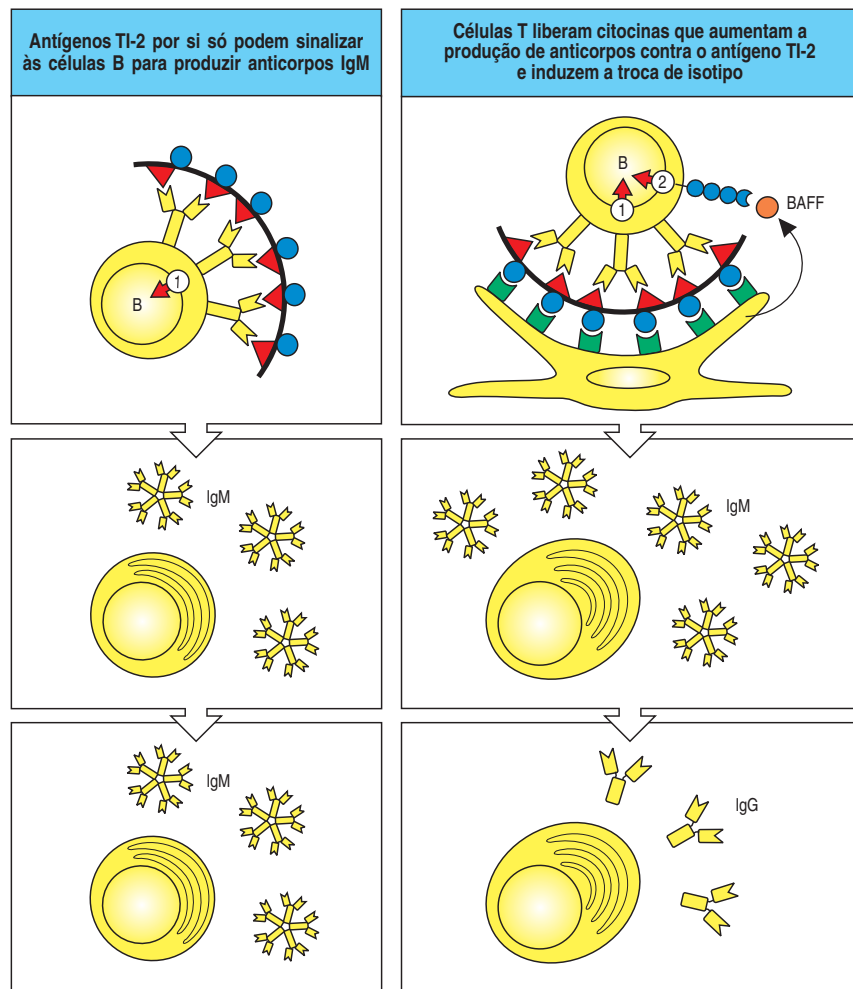


Figura 9-16 Antígenos timo-independentes do tipo 1 (antígeno TI-1) são ativadores de células B policlonais em altas concentrações, e, em baixas concentrações, induzem uma resposta de anticorpos antígeno-específica. Em altas concentrações, o sinal enviado pela região ativadora de células B dos antígenos TI-1 é suficiente para induzir a proliferação e a secreção de anticorpos pelas células B, na ausência do antígeno específico se ligando à imunoglobulina de superfície. Assim, todas as células B respondem (quadros superiores). Em baixas concentrações, apenas as células B específicas para o antígeno TI-1 ligam um número suficiente de antígenos TI-1 para direcionar as suas propriedades de ativação de células B às células B; isso dá origem a uma resposta de anticorpo específica para os epítopos no antígeno TI-1 (quadros inferiores).

Figura 9.17 Ativação das células B por antígenos timo-independentes do tipo 2 (antígenos TI-2) requer ou é muito aumentada por citocinas. A múltipla interligação do receptor de células B pelos antígenos TI-2 pode levar à produção de anticorpos IgM (quadros à esquerda), mas existem evidências de que, em adição, as citrinas aumentam muito essa resposta, levando também à troca de isotipo (quadros à direita). Não está claro onde tais citocinas são produzidas, mas uma possibilidade é de que as células dendríticas, que podem ser capazes de ligar o antígeno através dos receptores do sistema imune inato na sua superfície e assim apresentá-lo para as células B, secretem uma citocina solúvel da família TNF chamada BAFF, que pode ativar a troca de classes pela célula B.



truição direta por fagócitos, mas também evita a estimulação da resposta por células T pela apresentação dos peptídeos bacterianos por macrófagos. O anticorpo produzido rapidamente em resposta a esse polissacarídeo capsular, sem a ajuda de células T peptídeo-específicas, pode revestir essa bactéria, promovendo sua ingestão e destruição por fagócitos.

Além de produzir IgM, as repostas timo-independentes podem incluir a troca para outras classes de anticorpos, tais como IgG3 no camundongo. Isto é provavelmente o resultado da ajuda das células dendríticas (Figura 9.17, quadros da direita), que provêm citocinas secretadas, como BAFF, e de sinais ligados à membrana aos plasmoblastos próximos em proliferação quando eles respondem aos antígenos TI.

Os anticorpos IgM e IgG induzidos pelos antígenos TI-2 são provavelmente uma parte importante da resposta imune humoral em muitas infecções bacterianas. Mencionamos a importância dos anticorpos contra o polissacarídeo capsular do *Haemophilus influenzae* tipo b, um antígeno TI-2, na imunidade protetora contra essa bactéria. Um outro exemplo da importância das respostas TI-2 pode ser visto em pacientes com uma doença de imunodeficiência conhecida como síndrome de Wiskott-Aldrich, descrita em maiores detalhes na Seção 12-15. Esses pacientes podem responder, embora fracamente, a antígenos proteicos, mas falham em produzir anticorpos contra os antígenos polissacarídicos e são altamente suscetíveis à infecção com bactérias encapsuladas. Assim, as respostas TI são componentes importantes da resposta imune humoral a antígenos não-proteicos que são incapazes de recrutar a ajuda de células T peptídeo-específicas. As características distintivas das respostas de anticorpos timo-dependentes TI-1 e TI-2 estão resumidas na Figura 9.18.

	Antígeno TD	Antígeno TI-1	Antígeno TI-2
Resposta de anticorpos em lactentes	Sim	Sim	Não
Produção de anticorpo em indivíduo congenitamente sem timo	Não	Sim	Sim
Resposta de anticorpos na ausência de todas as células T	Não	Sim	Não
Ativa células T	Sim	Não	Não
Ativação de células B policlonais	Não	Sim	Não
Requer epítomos repetidos	Não	Não	Sim
Exemplos de antígenos	Toxina diftérica Hemaglutinina viral Proteína purificada derivada (PPD) de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Lipopolissacarídeo bacteriano <i>Brucella abortus</i>	Polissacarídeo pneumocócico Flagelina polimerizada de <i>Salmonella</i> Dextran Ficol conjugado a um hapteno (polissacarose)

Figura 9.18 Propriedades de diferentes classes de antígeno que produzem as respostas dos anticorpos.

Resumo

A ativação das células B por vários antígenos requer tanto a ligação do antígeno pela imunoglobulina de superfície da célula B – o receptor de célula B – quanto a interação da célula B com células T auxiliares antígeno-específicas. As células T auxiliares reconhecem fragmentos de peptídeo derivados do antígeno internalizado pela célula B e expostos pelas células B como complexos peptídeo:MHC de classe II. As células T auxiliares estimulam a célula B por meio da ligação do ligante CD40 presente na célula T com o CD40 presente na célula B, pela interação com outros pares de ligantes da família TNF – receptor-TNF – e pela liberação direta de citocinas. As células B ativadas também fornecem sinais para as células T, por exemplo, via moléculas da família B7, que promovem a sua ativação contínua. A interação inicial ocorre na borda das áreas de células T e células B do tecido linfóide secundário, onde ambas as células T auxiliares antígeno-específicas e as células B antígeno-específicas são aprisionadas como consequência da ligação ao antígeno. Interações adicionais entre células T e células B continuam após a migração para a zona das células B ou folículo e a formação do centro germinativo.

As células T auxiliares induzem uma fase de proliferação vigorosa das células B e direcionam a diferenciação da progênie clonalmente expandida das células B virgens para células plasmáticas secretoras de anticorpo ou para células B de memória. Durante a diferenciação das células B ativadas, a classe do anticorpo pode mudar em resposta a citocinas liberadas pelas células T auxiliares, e as propriedades de ligação ao antígeno do anticorpo podem mudar por hipermutação somática dos genes da região V. A hipermutação somática e a seleção para ligação de alta afinidade ocorrem nos centros germinativos. As células T auxiliares controlam esses processos, ativando seletivamente as células que retiveram sua especificidade ao antígeno e induzindo a proliferação e a diferenciação em células plasmáticas e células B de memória. Alguns antígenos não-proteicos estimulam as células B na ausência de reconhecimento ligado a células T auxiliares peptídeo-específicas. Respostas a esses antígenos timo-independentes são acompanhadas por apenas por uma troca limitada de classe e não induzem células B de memória. Entretanto,

tais respostas têm um papel crucial na defesa do hospedeiro contra os patógenos cujos antígenos de superfície não possam desencadear respostas de células T peptídeo-específicas.

Distribuição e funções das classes de imunoglobulinas

Os patógenos extracelulares podem encontrar o seu caminho para a maioria dos locais no corpo, e os anticorpos devem ser distribuídos de forma igualmente ampla para combatê-los. A maioria das classes de anticorpos é distribuída por difusão a partir de seu local de síntese, mas mecanismos de transporte especializados são necessários para enviar os anticorpos às superfícies epiteliais que revestem o lúmen de órgãos, como os pulmões e os intestinos. A distribuição dos anticorpos é determinada por seu isotipo de cadeia pesada, que pode limitar sua difusão ou permitir que eles se engajem em transportadores específicos que os enviam através do epitélio. Nesta parte do capítulo, descreveremos os mecanismos pelos quais os anticorpos de diferentes isotipos são direcionados para os compartimentos do corpo, em que suas funções efetoras distintas são apropriadas, e discutiremos as funções protetoras dos anticorpos que resultam unicamente de sua ligação aos patógenos. Na última parte do capítulo, discutiremos as células e as moléculas efetoras que são especificamente engajadas por diferentes isotipos.

9-14 Anticorpos de diferentes classes atuam em locais distintos e possuem funções efetoras distintas

Os patógenos penetram mais comumente no corpo através das barreiras epiteliais da mucosa que reveste os tratos respiratório, digestivo e geniturinário, ou através de lesões na pele. Menos frequentemente, insetos, ferimentos ou agulhas hipodérmicas introduzem os microrganismos diretamente no sangue. As superfícies mucosas, os tecidos e o sangue do organismo estão todos protegidos dessas infecções por anticorpos; esses anticorpos servem para neutralizar o patógeno ou promover a sua eliminação antes que ele possa estabelecer uma infecção significativa. Anticorpos de diferentes isotipos são adaptados para atuarem nos diferentes compartimentos do corpo. Uma vez que uma dada região V pode tornar-se associada a qualquer região C por meio da troca de classe (ver Seção 4-20), a progênie de uma única célula B pode produzir anticorpos que compartilham a mesma especificidade, porém fornecem todas as funções protetoras apropriadas para cada compartimento corporal.

Os primeiros anticorpos a serem produzidos em uma resposta imune humoral são sempre do tipo IgM, pois a IgM pode ser expressa sem haver troca de classe (ver Figura 4.18). Esses anticorpos IgM precoces são produzidos antes que as células B tenham sofrido hipermutação somática e, portanto, tendem a ser de baixa afinidade. Entretanto, as moléculas de IgM formam pentâmeros cujos dez sítios de ligação a antígenos podem ligar-se simultaneamente a antígenos multivalentes, como os polissacarídeos da cápsula bacteriana. Isso compensa a afinidade relativamente baixa dos monômeros de IgM pela ligação em múltiplos pontos, o que confere alta avidéz. Como resultado do grande tamanho dos pentâmeros, a IgM é principalmente encontrada no sangue e, em menor quantidade, na linfa. A estrutura pentamérica da IgM a torna especialmente efetiva na ativação do sistema do complemento, como veremos na última parte deste capítulo. A infecção da corrente sanguínea tem consequências sérias, a menos que seja controlada rapidamente, e a produção rápida de IgM e a ativação eficiente do sistema do complemento são importantes no controle dessas infecções. Alguma IgM é produzida nas respostas secundárias e subsequentes, e também após a hipermutação somática, embora outras classes dominem as fases tardias de uma resposta de anticorpos. A IgM também é produzida por células B-1 que residem na cavidade peritoneal e nos espaços pleurais. Essas células são

naturalmente ativadas e secretam anticorpos contra patógenos do meio ambiente, fornecendo, assim, nessas cavidades do corpo, um repertório pré-formado de anticorpos IgM que podem reconhecer patógenos invasivos (ver Seções 2-34 e 7-28).

Os anticorpos de outras classes – IgG, IgA e IgE – são menores e se difundem facilmente do sangue para os tecidos. IgA pode formar dímeros, como vimos no Capítulo 4, mas IgG e IgE são sempre monoméricas. Assim, a afinidade dos sítios individuais de ligação ao antígeno por seu antígeno é crucial para a efetividade desses anticorpos, e a maioria das células B que expressa essas classes tem sido selecionada pelo aumento da afinidade de ligação ao antígeno nos centros germinativos. A IgG é a principal classe no sangue e no líquido extracelular, ao passo que a IgA é a principal classe nas secreções, sendo as mais importantes aquelas do epitélio, o qual reveste os tratos intestinal e respiratório. A IgG opsoniza eficientemente os patógenos para serem engolfados pelos fagócitos e ativa o sistema do complemento, mas a IgA é uma opsonina menos potente e um ativador fraco do complemento. Essa distinção não surpreende, pois a IgG opera principalmente nos tecidos do corpo, onde células e moléculas acessórias estão disponíveis, e a IgA opera principalmente nas superfícies epiteliais, onde o complemento e os fagócitos normalmente não estão presentes; assim, a IgA funciona basicamente como um anticorpo neutralizante. A IgA também é produzida por células plasmáticas que se diferenciam das células B de classe trocada nos linfonodos e baço e atua como anticorpo neutralizante nos espaços extracelulares e no sangue. Essa IgA é monomérica e é predominantemente da subclasse IgA1; a proporção de IgA1 para IgA2 no sangue é de 10:1. Os anticorpos IgA produzidos pelas células plasmáticas no intestino são diméricos e predominantemente da subclasse IgA2; a proporção de IgA2 para IgA1 no intestino é de 3:2.

Finalmente, o anticorpo IgE está presente apenas em níveis muito baixos no sangue ou em líquidos extracelulares, mas está avidamente ligado por receptores aos mastócitos, que são encontrados logo abaixo da pele e mucosa e ao longo dos vasos sanguíneos no tecido conjuntivo. A ligação do antígeno a esta IgE associada à célula aciona os mastócitos a liberarem poderosos mediadores químicos, que induzem reações, como tosse, sibilância e vômitos, que, por sua vez, podem expelir os agentes infecciosos, como será discutido mais adiante neste capítulo, quando descreveremos os receptores que ligam as regiões C das imunoglobulinas e de-

Atividade funcional	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralização	+	–	++	++	++	++	++	–
Opsonização	+	–	+++	*	++	+	+	–
Sensibilização para morte por células NK	–	–	++	–	++	–	–	–
Sensibilização de mastócitos	–	–	+	–	+	–	–	+++
Ativa o sistema do complemento	+++	–	++	+	+++	–	+	–
Distribuição	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transporte através do epitélio	+	–	–	–	–	–	+++ (dímero)	–
Transporte através da placenta	–	–	+++	+	++	+/-	–	–
Difusão para sítios extravasculares	+/-	–	+++	+++	+++	+++	++ (monômero)	+
Níveis séricos médios (mg mL ⁻¹)	1,5	0,04	9	3	1	0,5	2,1	3 × 10 ⁻⁵

Figura 9.19 Cada classe de imunoglobulina humana tem funções especializadas e distribuição única. As principais funções efetoras de cada classe (+++) estão marcadas em vermelho-escuro; funções menos importantes (++) são mostradas em rosa-escuro, e funções muito menos importantes (+), em rosa-claro. As distribuições estão marcadas similarmente, com os níveis médios no soro sendo mostrados na linha de baixo. IgA1 tem duas subclasses, IgA 1 e IgA2. A coluna de IgA refere-se às duas. *A IgG2 pode atuar como uma opsonina na presença de um receptor Fc do alotipo apropriado, encontrado em cerca de 50% das pessoas brancas.

sencadeiam as funções efetoras. A distribuição e as principais funções dos anticorpos de diferentes classes estão resumidas na Figura 9.19.

9-15 As proteínas de transporte que se ligam às regiões Fc dos anticorpos levam os isotipos específicos através das barreiras epiteliais

No sistema imune das mucosas, as células plasmáticas secretoras de IgA são encontradas predominantemente na lâmina própria, que fica imediatamente abaixo da membrana basal de muitos epitélios de superfície. A partir desse local, os anticorpos IgA podem ser transportados através do epitélio até sua superfície externa, por exemplo, para a luz do intestino ou brônquios (Figura 9.20). O anticorpo IgA sintetizado na lâmina própria é secretado como uma molécula dimérica de IgA, associada a uma única cadeia J (ver Figura 4.20). Essa forma polimérica de IgA liga-se especificamente ao receptor poli-Ig, presente nas superfícies basolaterais das células epiteliais suprajacentes. Quando o receptor poli-Ig se liga à molécula de IgA dimérica, o complexo é internalizado e transportado através do citoplasma da célula epitelial em uma vesícula de transporte até sua superfície luminal. Esse processo é denominado transcitose. IgM também se liga ao receptor poli-Ig e pode ser secretado para dentro do intestino pelo mesmo mecanismo. Após atingir a superfície luminal do enterócito, o anticorpo é liberado nas secreções por clivagem proteolítica do domínio extracelular do receptor Ig polimérico. O domínio extracelular clivado do receptor Ig polimérico é conhecido como componente secretor (muitas vezes abreviado como SC, *Secretory Component*) e permanece associado ao anticorpo (mostrado com mais detalhes na Figura 11.13). O componente secretor está ligado à parte da região Fc da IgA que contém o sítio de ligação para o receptor Fc α I, bloqueando, dessa forma, a ligação de IgA secretora a esse receptor. O componente receptor tem vários papéis fisiológicos. Ele se liga a mucinas no muco, atuando como uma “cola” para ligar IgA secretada à camada mucosa na superfície luminal do epitélio intestinal, onde o anticorpo se liga e neutraliza os patógenos intestinais e suas toxinas (ver Figura 9.20). O componente secretor também protege os anticorpos contra a clivagem por enzimas do intestino.

Algumas moléculas de IgA diméricas se difundem a partir da lâmina própria até os espaços extracelulares dos tecidos, drenando para a corrente sanguínea antes de serem excretadas no intestino, através da bile (esta via é discutida com maiores detalhes na Seção 11-8). Assim, não surpreende que pacientes com icterícia obstrutiva, uma condição em que a bile não é excretada, mostrem um aumento marcado na IgA dimérica no plasma.

Os principais locais de síntese e secreção de IgA são o intestino, o epitélio respiratório, a mama em fase de lactação e várias outras glândulas exócrinas, como as

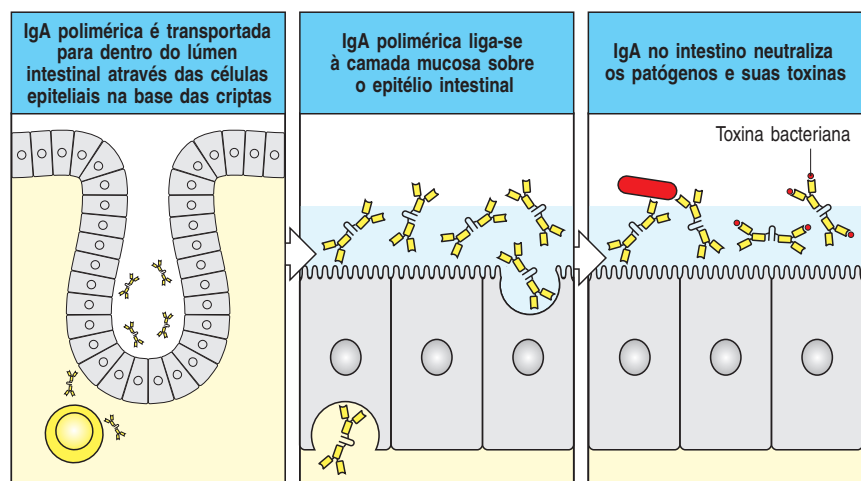


Figura 9.20 A principal classe de anticorpo presente no lúmen do intestino é a IgA dimérica secretora. Esta é sintetizada por células plasmáticas na lâmina própria e transportada para dentro do lúmen do intestino através de células epiteliais na base das criptas. A IgA dimérica liga-se à camada de muco acima do epitélio intestinal e atua como uma barreira antígeno-anticorpo para patógenos e toxinas no lúmen intestinal.

salivares e as lacrimais. Acredita-se que o papel funcional primário dos anticorpos IgA é proteger as superfícies epiteliais dos agentes infecciosos, assim como os anticorpos IgG protegem os espaços extracelulares dos tecidos internos. Os anticorpos IgA impedem a adesão de bactérias ou toxinas às células epiteliais e a absorção de substâncias estranhas, fornecendo a primeira linha de defesa contra uma ampla variedade de patógenos. Acredita-se também que a IgA tenha um papel adicional no intestino o de regulação da microflora intestinal.

Os bebês recém-nascidos são especialmente vulneráveis à infecção, não tendo sofrido exposição prévia aos micróbios do ambiente que eles encontram ao nascer. Os anticorpos IgA são secretados no leite materno e, assim, transferidos para o intestino do lactente, onde oferecem proteção contra as bactérias recém-encontradas até que o bebê possa sintetizar seus próprios anticorpos protetores.

A IgA não é o único anticorpo protetor conferido ao lactente por sua mãe. A IgG materna é transportada através da placenta diretamente à corrente sanguínea do feto durante a vida intrauterina; os bebês humanos, ao nascerem, possuem um nível plasmático de IgG tão elevado quanto o de sua mãe, e com a mesma gama de especificidades. O transporte seletivo de IgG da mãe para o feto é realizado por uma proteína transportadora de IgG na placenta – FcRn –, que é intimamente relacionada em estrutura às moléculas do MHC de classe I. Apesar dessa semelhança, o FcRn liga-se à IgG de modo bastante diferente da ligação do peptídeo às moléculas do MHC de classe I, pois sua fenda de ligação peptídica é ocluída. Ele liga-se à porção Fc das moléculas de IgG (Figura 9.21). Duas moléculas de FcRn ligam-se a uma molécula de IgG, transportando-a através da placenta. Em alguns roedores, o FcRn também envia a IgG para a circulação do neonato a partir da luz intestinal. A IgG materna é ingerida pelos animais recém-nascidos através do leite materno e do colostro – o líquido rico em proteínas secretado da glândula mamária pós-natal. Nesse caso, o FcRn transporta a IgG do lúmen do intestino neonatal para o sangue e os tecidos. O FcRn é também encontrado em adultos no intestino, no fígado e nas células endoteliais. Sua função no adulto é manter os níveis de IgG no plasma, o que é feito pela ligação do anticorpo, sua endocitose e reciclagem para o sangue, prevenindo, assim, sua excreção.

Por meio desses sistemas de transporte especializados, os mamíferos são supridos desde o nascimento com anticorpos contra os patógenos comuns em seus

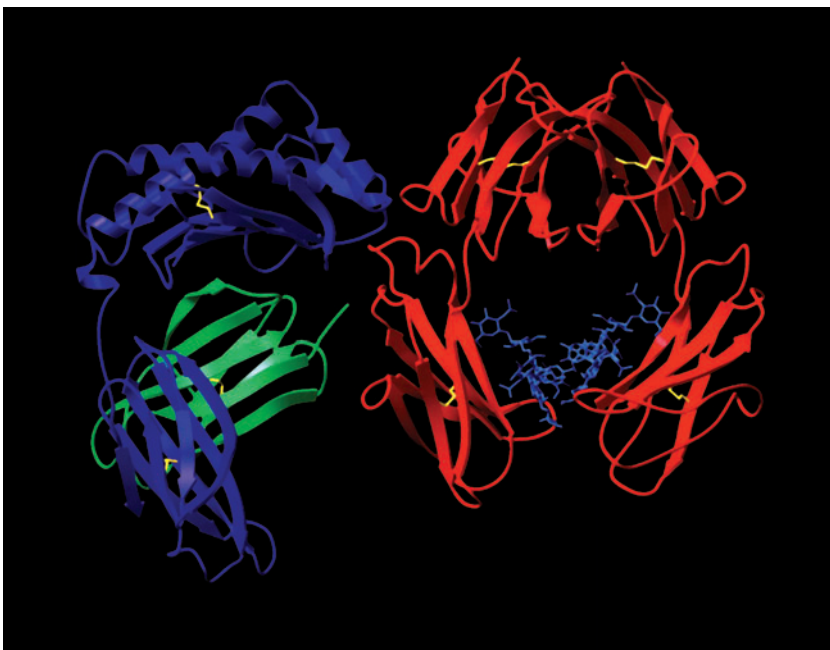


Figura 9.21 A FcRn se liga à porção Fc da IgG. A estrutura de uma molécula de FcRn (azul e verde) é mostrada ligada a uma cadeia da porção Fc da IgG (vermelho), na interface dos domínios C γ 2 e C γ 3, com a região C γ 2 no topo. O componente β_2 -microglobulina da FcRn está em verde. A estrutura azul-escuro ligada à porção Fc da IgG é uma cadeia de carboidrato, o que indica ocorrência de glicosilação. A FcRn transporta moléculas de IgG através da placenta, no homem, e também atravessa o intestino em ratos e camundongos. Ela também tem um papel na manutenção dos níveis de IgG em adultos. Embora apenas uma molécula de FcRn seja mostrada ligada à porção Fc, acredita-se que sejam necessárias duas moléculas de FcRn para capturar uma molécula de IgG. (Cortesia de P. Björkman.)

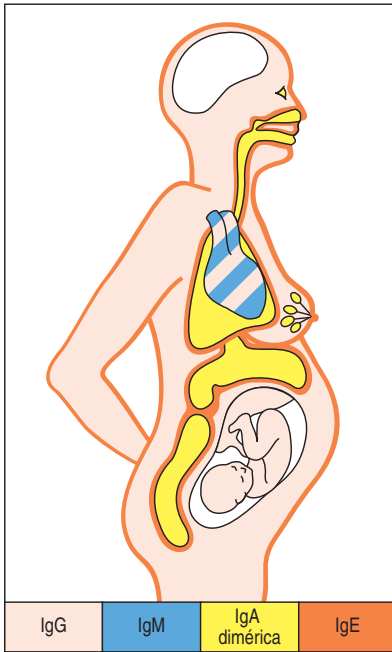


Figura 9.22 As classes de imunoglobulinas são seletivamente distribuídas no corpo. IgG e IgM predominam no plasma, e IgG e IgA monomérica são os principais anticorpos no líquido extracelular do corpo. IgA dimérica predomina nas secreções pelo epitélio, incluindo o leite materno. O feto recebe IgG a partir da mãe por transporte transplacentário. IgE é encontrada principalmente associada a mastócitos logo abaixo das superfícies epiteliais (especialmente do trato respiratório, trato gastrointestinal e pele). O cérebro é normalmente desprovido de imunoglobulina.

Figura 9.23 Várias doenças comuns são causadas por toxinas bacterianas. Essas toxinas são todas exotoxinas – proteínas secretadas por bactérias. Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade protegem contra essas toxinas. Bactérias também possuem endotoxinas não-secretadas, como lipopolissacarídeos, que são liberados quando a bactéria morre. As endotoxinas também são importantes na patogênese da doença, mas, neste caso, a resposta do hospedeiro é mais complexa, pois o sistema imune inato tem receptores para algumas dessas (ver Capítulo 2).

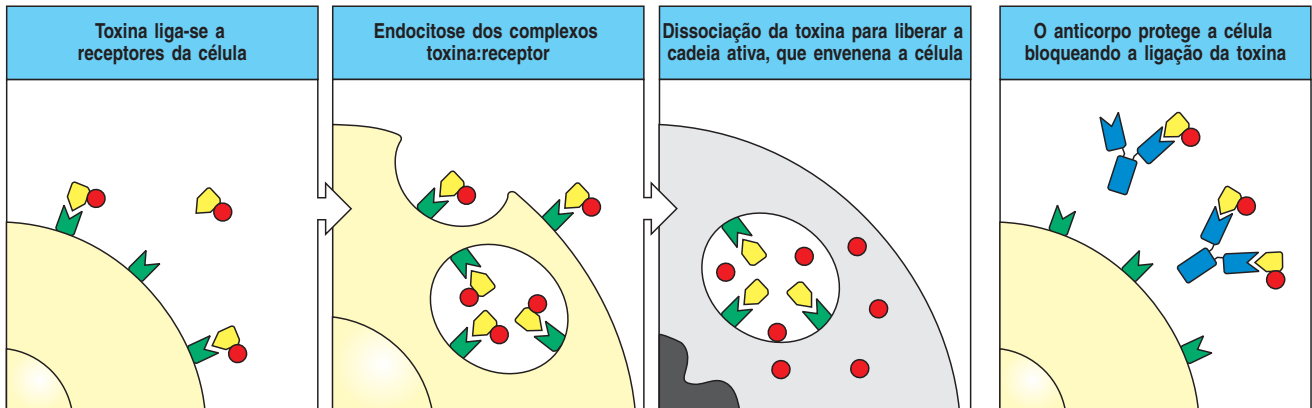
ambientes. À medida que amadurecem e produzem seus próprios anticorpos de todos os isotipos, esses são distribuídos seletivamente para diferentes locais no corpo (Figura 9.22). Assim, ao longo da vida, a troca de classes e a distribuição destes através do corpo fornecem uma proteção efetiva contra a infecção nos espaços extracelulares.

9-16 Os anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem neutralizar toxinas bacterianas

Muitas bactérias causam doenças pela secreção de proteínas denominadas toxinas bacterianas, que lesam ou interrompem a função das células do hospedeiro (Figura 9.23). Para ter efeito, uma toxina deve interagir especificamente com uma molécula que serve como receptor na superfície da célula-alvo. Em muitas toxinas, o domínio de ligação do receptor está em uma cadeia polipeptídica, mas a função tóxica é desempenhada por uma segunda cadeia. Anticorpos que se ligam ao sítio de ligação no receptor, na molécula da toxina, podem impedir que a toxina se ligue à célula e, assim, proteger a célula do ataque tóxico (Figura 9.24). Os anticorpos que atuam dessa forma para neutralizar as toxinas são denominados anticorpos neutralizantes.

A maioria das toxinas é ativa em concentrações nanomolares: uma única molécula de toxina diftérica pode matar uma célula. Assim, para neutralizar as toxinas, os anticorpos devem ser capazes de difundir-se nos tecidos e ligar-se à toxina rapidamente e com alta afinidade. A capacidade dos anticorpos IgG em difundir-se facil-

Doença	Organismo	Toxina	Efeitos <i>in vivo</i>
Tétano	<i>Clostridium tetani</i>	Toxina tetânica	Bloqueia a ação inibitória do neurônio, levando à contração muscular crônica
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Toxina diftérica	Inibe a síntese proteica, levando ao dano da célula epitelial e miocardite
Gangrena gasosa	<i>Clostridium perfringens</i>	Toxina clostridial	Ativação da fosfolipase, levando à morte celular
Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	Toxina do cólera	Ativa adenilato ciclase, eleva o cAMP nas células, levando a alterações nas células epiteliais do intestino que causam perda de água e eletrólitos
Antraz	<i>Bacillus anthracis</i>	Complexo tóxico do antraz	Aumenta a permeabilidade vascular, levando a edema, hemorragia e colapso circulatório
Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>	Toxina botulínica	Bloqueia a liberação de acetilcolina, levando à paralisia
Coqueluche	<i>Bordetella pertussis</i>	Toxina pertussis	ADP-ribosilação das proteínas G, levando à linfoproliferação
		Citotoxina traqueal	Inibe os cílios e causa perda das células epiteliais
Escarlatina	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Toxina eritrogênica	Vasodilatação, levando à exantema da escarlatina
		Leucocidina estreptolisinas	Mata os fagócitos, permitindo a sobrevivência da bactéria
Intoxicação alimentar	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxina estafilocócica	Atua nos neurônios intestinais para induzir vômito. Também é um mitógeno potente de células T (superantígeno SE)
Síndrome do choque tóxico	<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxina da síndrome do choque tóxico	Causa hipotensão e perda cutânea. Também é um potente mitógeno de células T (superantígeno TSST-1)



mente pelos líquidos extracelulares e sua alta afinidade tornam estes os principais anticorpos neutralizantes de toxinas encontradas nos tecidos. Da mesma forma, os anticorpos IgA neutralizam as toxinas nas superfícies mucosas do corpo.

As toxinas da difteria e do tétano são duas toxinas bacterianas nas quais as funções tóxicas e de ligação ao receptor estão em duas cadeias proteicas separadas. Assim, é possível imunizar indivíduos, normalmente lactentes, com moléculas de toxina modificadas, nas quais a cadeia tóxica foi desnaturada. Essas toxinas modificadas, que são denominadas toxoides, não possuem atividade tóxica, mas retêm o sítio de ligação ao receptor. Assim, a imunização com o toxoide induz anticorpos neutralizantes que protegem contra a toxina nativa.

Alguns venenos de insetos ou animais são tão tóxicos que uma única exposição pode causar lesão tecidual severa ou morte; para esses, a resposta imune adaptativa é lenta demais para ser protetora. A exposição a esses venenos é um evento raro, e vacinas protetoras ainda não foram desenvolvidas para uso em seres humanos. Em vez disso, anticorpos neutralizantes são produzidos pela imunização de outras espécies, como os cavalos, com venenos de insetos e cobras para produzir anticorpos antiveneno (antiveninas). Essas antiveninas são injetadas nos indivíduos expostos para protegê-los contra os efeitos tóxicos do veneno. A transferência de anticorpos dessa maneira é conhecida como imunização passiva (ver Apêndice I, Seção A-37).

Figura 9.24 Neutralização de toxinas por anticorpos IgG protege as células de sua ação danosa. Várias bactérias (assim como venenos de insetos e cobras) causam efeitos danosos pela produção de proteínas tóxicas (ver Figura 9.23). Essas toxinas são normalmente compostas por várias misturas distintas. Uma parte da molécula tóxica liga-se ao receptor da célula, que permite que a molécula seja internalizada. Uma outra parte da molécula da toxina, então, entra no citoplasma e envenena a célula. Anticorpos que inibem a ligação da toxina podem prevenir, ou neutralizar, esses efeitos.

9-17 Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem inibir a infectividade dos vírus

Os vírus animais infectam as células pela ligação a um receptor específico de superfície celular, frequentemente uma proteína específica para o tipo celular que determina quais células eles podem infectar. A hemaglutinina do vírus influenza, por exemplo, liga-se aos resíduos terminais de ácido siálico nos carboidratos presentes nas células epiteliais do trato respiratório. Ela é conhecida como hemaglutinina, pois reconhece e liga resíduos de ácido siálico similares em hemácias de galinha aglutinando essas células vermelhas do sangue. Os anticorpos contra a hemaglutinina podem inibir a infecção pelo vírus influenza. Esses anticorpos são denominados anticorpos neutralizantes virais, e, assim como na neutralização de toxinas, os anticorpos IgA e IgG de alta afinidade são particularmente importantes.

Muitos anticorpos que neutralizam o vírus fazem isso bloqueando diretamente a ligação viral aos receptores de superfície (Figura 9.25). Porém, algumas vezes, os vírus são neutralizados de modo bem-sucedido quando apenas uma única molécula de anticorpo é ligada a uma partícula viral que possui muitas proteínas de ligação ao receptor em sua superfície. Nesses casos, o anticorpo deve causar algu-

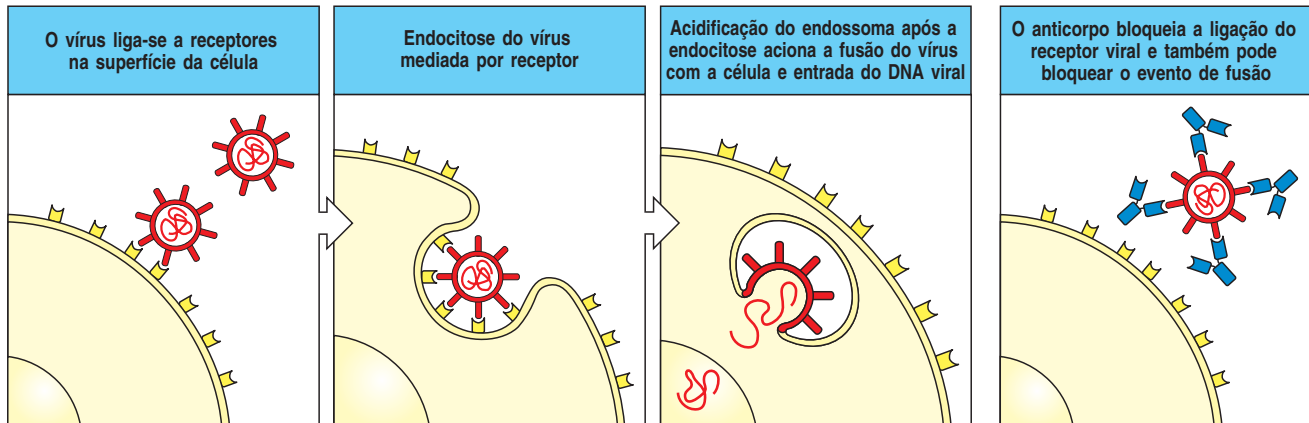


Figura 9.25 Infecção viral das células pode ser bloqueada por anticorpos neutralizantes. Para que um vírus se multiplique dentro da célula, ele deve introduzir nela seus genes. A primeira etapa na entrada é normalmente a ligação do vírus a um receptor na superfície da célula. Para vírus envelopados, como mostrado na figura, a entrada no citoplasma requer a fusão do envelope viral com a membrana da célula. Para alguns vírus, esse evento de fusão ocorre na superfície da célula (não mostrado); para outros, ele pode ocorrer apenas dentro do meio mais ácido dos endossomas, como mostrado aqui. Vírus não-envelopados também devem ligar-se a receptores na superfície da célula, mas eles entram no citoplasma pelo rompimento dos endossomas. Anticorpos ligados às proteínas virais de superfície neutralizam o vírus, inibindo sua ligação inicial à célula ou a sua entrada subsequente.

ma alteração no vírus que rompa sua estrutura e o impeça de interagir com seus receptores ou interfira na fusão das membranas virais com a superfície celular, depois que o vírus se engajou em seu receptor de superfície.

9-18 Os anticorpos podem bloquear a adesão de bactérias às células do hospedeiro

Muitas bactérias possuem moléculas de superfície celular denominadas adesinas, que permitem que elas se liguem à superfície das células do hospedeiro. Essa reação de aderência é crucial para a capacidade dessas bactérias de causar doença, seja penetrando na célula, como fazem as espécies de *Salmonella*, seja permanecendo aderidas à superfície celular, como os patógenos extracelulares (Figura 9.26). *Neisseria gonorrhoeae*, o agente causal da doença sexualmente transmissível gonorreia, possui uma proteína de superfície celular conhecida como pilina, que permite à bactéria aderir às células epiteliais do trato urinário e reprodutor, e é essencial para sua infectividade. Os anticorpos contra a pilina podem inibir essa reação adesiva e impedir a infecção.

Os anticorpos IgA secretados nas superfícies mucosas dos tratos intestinal, respiratório e reprodutivo são particularmente importantes na prevenção da infecção, impedindo a adesão de bactérias, vírus ou outros patógenos às células epiteliais que revestem essas superfícies. A adesão de bactérias às células dentro dos tecidos também pode contribuir para a patogênese, e os anticorpos IgG contra as adesinas podem proteger da lesão tanto quanto os anticorpos IgA protegem as superfícies mucosas.

9-19 Os complexos antígeno:anticorpo ativam a via clássica do complemento por meio da ligação à molécula C1q

Outra maneira pela qual os anticorpos podem proteger contra infecções é por meio da ativação da cascata das proteínas do complemento. Essas proteínas foram descritas no Capítulo 2, porque elas podem também ser ativadas na superfície dos patógenos na ausência de anticorpos, como parte da resposta imune inata. A ativação do complemento ocorre via uma série de reações proteolíticas de clivagem, na qual componentes inativos, presentes no plasma, são clivados para formar enzimas proteolíticas que se ligam covalentemente à superfície do patógeno. Todas as vias conhecidas de ativação do complemento convergem para gerar o mesmo grupo de ações efetoras: a superfície do patógeno ou o complexo imune é recoberto com fragmentos ligados covalentemente (principalmente C3b), que atuam como opsoninas para promover a captura e a remoção pelos fagócitos. Ao mesmo tempo, peptídeos pequenos com atividade

inflamatória e quimiotóxica são liberados (principalmente C5a), de modo que fagócitos são recrutados para o local. Além disso, os componentes finais do complemento podem formar um complexo de ataque à membrana que danifica algumas bactérias.

Os anticorpos iniciam a ativação do complemento por uma via conhecida como via clássica, porque foi a primeira via de ativação do complemento a ser descoberta. Os detalhes completos dessa via, e as duas outras vias de ativação do complemento conhecidas foram apresentados no Capítulo 2, mas, nesta seção, descreveremos como os anticorpos são capazes de iniciar a via clássica após se ligarem ao patógeno ou após a formação de complexos imunes.

O primeiro componente da via clássica de ativação do complemento é C1, que é um complexo de três proteínas denominadas C1q, C1r e C1s. Duas moléculas de C1r e C1s são ligadas a cada molécula de C1q (ver Figura 2.27). A ativação do complemento é iniciada quando os anticorpos ligados à superfície de um patógeno ligam C1q. C1q pode ligar-se a anticorpos IgM ou IgG, mas devido às exigências estruturais necessárias da ligação a C1q, nenhum desses isotipos de anticorpos pode ativar o complemento em solução. A cascata é iniciada somente quando os anticorpos estão ligados a múltiplos sítios em uma superfície celular, normalmente a de um patógeno.

A molécula C1q possui seis cabeças globulares unidas a um pedúnculo comum por longos domínios filamentosos, que lembram as moléculas de colágeno; o complexo C1q inteiro assemelha-se a um buquê de seis tulipas unidas pelos caules. Cada cabeça globular pode ligar-se a um domínio Fc, e a ligação de duas ou mais cabeças globulares ativa a molécula C1q. No plasma, a molécula pentamérica de IgM tem uma conformação planar que não se liga ao C1q (Figura 9.27, quadro à esquerda); porém, a ligação à superfície de um patógeno deforma o pentâmero de IgM, de modo que ele parece um grampo (ver Figura 9.27, quadro à direita), e essa distorção expõe os sítios de ligação para as cabeças de C1q. Embora C1q se ligue com baixa afinidade a algumas subclasses de IgG em solução, a energia de ligação necessária à ativação de C1q é obtida somente quando uma única molécula de C1q pode ligar-se a duas ou mais moléculas de IgG que são mantidas a uma distância de 30-40 nm uma da outra como resultado da ligação ao antígeno. Isso requer que muitas moléculas de IgG sejam ligadas a um único patógeno. Por essa razão, a IgM é muito mais eficiente em ativar o complemento do que a IgG. A ligação de C1q a uma única molécula de IgM ligada, ou a duas ou mais moléculas de IgG ligadas (Figura 9.28), leva à ativação de uma atividade enzimática em C1r, ativando a cascata do complemento. Isso mostra a ligação dos anticorpos na ativação da cascata do complemento, que, como discutido no Capítulo 2, também pode ser ativada por meio da ligação direta de C1q à superfície do patógeno.

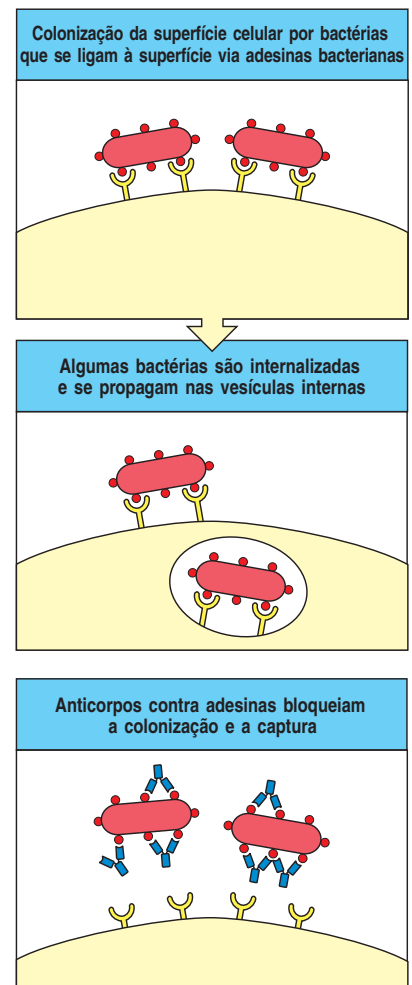


Figura 9.26 Anticorpos podem prevenir a ligação de bactérias à superfície da célula. Várias infecções bacterianas requerem uma interação entre a bactéria e um receptor da superfície da célula. Isso é particularmente verdadeiro para as infecções das superfícies mucosas. O processo de ligação envolve interações moleculares muito específicas entre adesinas de bactérias e seus receptores na célula hospedeira; anticorpos contra adesinas bacterianas podem bloquear essas infecções.

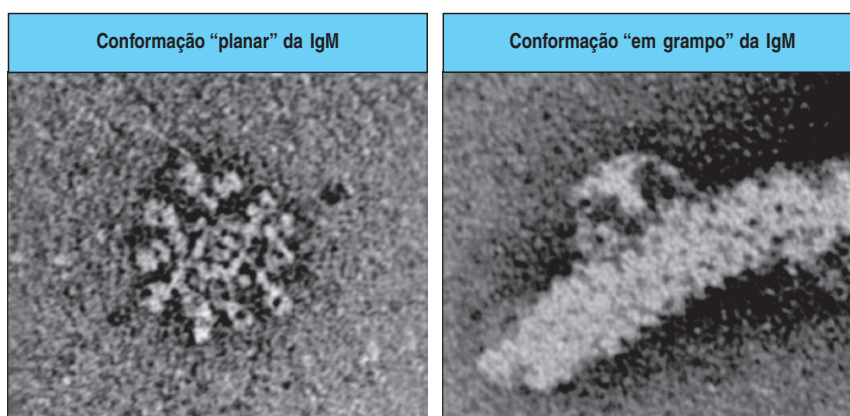
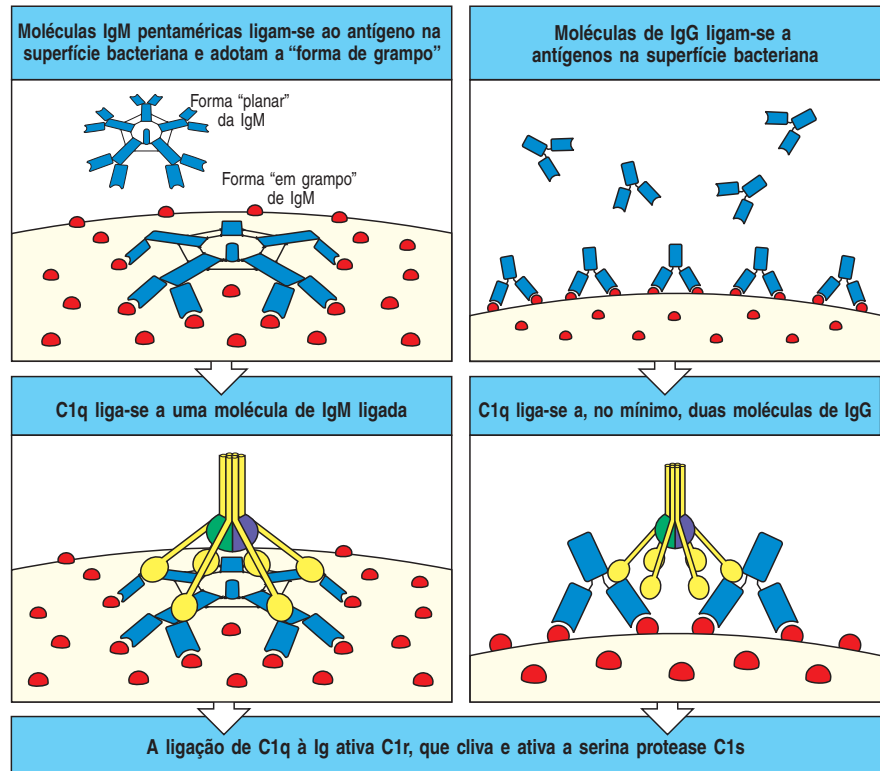


Figura 9.27 As duas conformações da IgM. O quadro à esquerda mostra a conformação planar da IgM solúvel; o quadro à direita mostra a conformação em grampo da IgM ligada a um flagelo bacteriano. (Fotografias [x 760.000], cortesia de K. H. Roux.)

Figura 9.28 A via clássica de ativação do complemento é iniciada pela ligação de C1q ao anticorpo em uma superfície como a superfície bacteriana. Nos quadros à esquerda, uma molécula de IgM, curvada na conformação “em grampo” pela ligação de vários epítomos idênticos na superfície de um patógeno, permite que as cabeças globulares de C1q se liguem a seus pedaços de Fc na superfície do patógeno. Nos quadros à direita, múltiplas moléculas de IgG ligadas à superfície de um patógeno permitem a ligação de uma única molécula de C1q a dois ou mais pedaços de Fc. Em ambos os casos, a ligação de C1q ativa a C1r associada, que se torna uma enzima ativa que cliva a pró-enzima C1s, gerando uma serina protease que inicia a cascata clássica do complemento (ver Capítulo 2).



9-20 Os receptores do complemento são importantes na remoção dos complexos imunes da circulação

Muitos antígenos solúveis pequenos formam complexos antígeno:anticorpo conhecidos como complexos imunes, que contêm pouquíssimas moléculas de IgG para ligarem prontamente aos receptores Fc γ , discutidos na próxima parte deste capítulo. Esses antígenos incluem as toxinas ligadas a anticorpos neutralizantes e restos de microrganismos mortos. Esses complexos imunes são encontrados após a maioria das infecções e removidos da circulação pela ação do complemento. Os complexos imunes solúveis desencadeiam sua própria remoção, ativando o complemento, novamente por meio da ligação de C1q, levando à ligação covalente de componentes ativados C4b e C3b ao complexo, que é, então, eliminado da circulação pela ligação de C4b e C3b ao receptor de complemento 1 (CR1) presente na superfície dos eritrócitos. Os eritrócitos transportam os complexos ligados de antígeno, de anticorpo e de complemento para o fígado e o baço. Aqui, os macrófagos que possuem receptores CR1 e Fc removem os complexos da superfície dos eritrócitos sem destruir as células e, então, os degradam (Figura 9.29). Até mesmo agregados ainda maiores de antígeno e anticorpo particulados podem ser solubilizados pela ativação da via clássica do complemento e a consequente ligação de C3b aos agregados; esses podem, então, ser removidos pela ligação aos receptores do complemento.

Os complexos imunes que não são removidos tendem a depositar-se nas membranas basais dos pequenos vasos sanguíneos, mais notavelmente aqueles dos glomérulos renais, onde o sangue é filtrado para formar a urina. Os complexos imunes que passam pela membrana basal do glomérulo se ligam ao receptor de complemento CR1 nos podócitos renais, células que se situam abaixo da membrana basal. O significado funcional desses receptores nos rins é desconhecido; porém, eles têm um papel importante na patologia que pode surgir em algumas doenças autoimunes.

Figura 9.29 CR1 eritrocitário auxilia a eliminar os complexos imunes da circulação. CR1 na superfície do eritrócito tem um papel importante na eliminação dos complexos imunes da circulação. Os complexos

imunes ligam-se a CR1 nos eritrócitos, que os transportam para o fígado e o baço, onde são removidos por macrófagos que expressam receptores tanto para Fc como para componentes do complemento ligados.

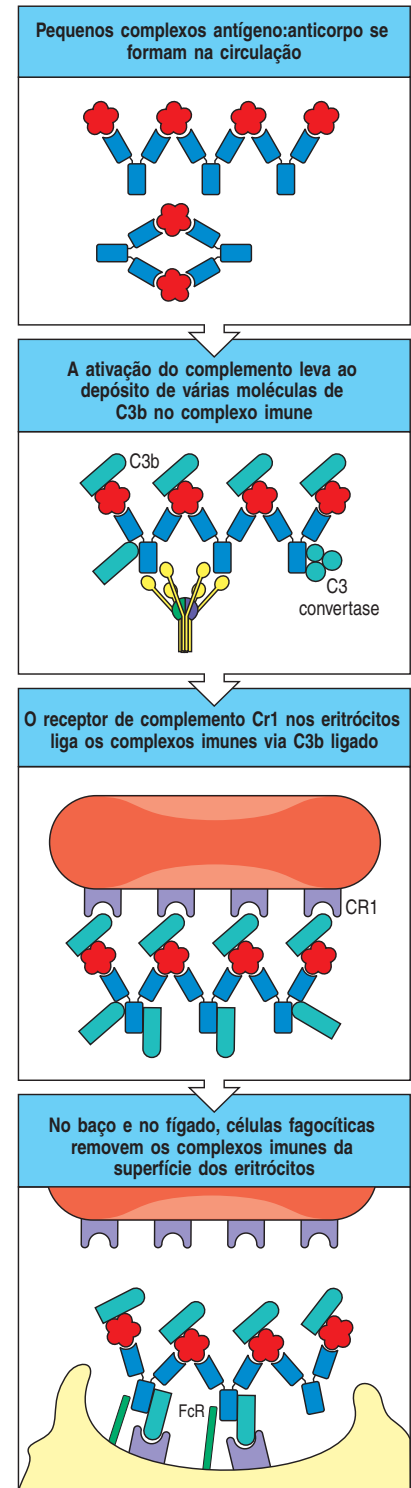
Na doença autoimune lúpus eritematoso sistêmico, que descreveremos no Capítulo 14, níveis excessivos de complexos imunes circulantes produzem grandes depósitos de antígeno, de anticorpo e de complemento nos podócitos, lesando o glomérulo; a insuficiência renal é o principal perigo nessa doença. Os complexos imunes também podem ser uma causa de patologia em pacientes com deficiências nos componentes iniciais do complemento. Esses pacientes não eliminam os complexos imunes efetivamente e também sofrem lesão tecidual, de modo similar, em especial nos rins.

Resumo

A resposta de anticorpos dependente de células T inicia com a secreção de IgM, porém avança rapidamente para a produção de classes de anticorpos adicionais. Cada classe é especializada tanto em sua localização no corpo quanto nas funções que pode realizar. Os anticorpos IgM são encontrados principalmente no sangue; eles possuem uma estrutura pentamérica. IgM é especializado em ativar o complemento eficientemente após a ligação ao antígeno e em compensar pela baixa afinidade de um sítio de ligação ao antígeno típico de IgM. Os anticorpos IgG são, em geral, de afinidade maior, sendo encontrados no sangue e no líquido extracelular, onde podem neutralizar toxinas, vírus e bactérias, opsonizá-los para fagocitose e ativar o sistema do complemento. Os anticorpos IgA são sintetizados como monômeros, que penetram no sangue e em líquidos extracelulares, ou como moléculas diméricas pelas células plasmáticas na lâmina própria de vários tecidos de mucosa. Os dímeros de IgA são, então, transportados seletivamente através da camada epitelial para locais como a luz do intestino, onde neutralizam toxinas e vírus e bloqueiam a entrada de bactérias através do epitélio intestinal. A maioria dos anticorpos IgE está ligada à superfície de mastócitos, que se localizam, principalmente, logo abaixo das superfícies corporais; a ligação do antígeno à IgE desencadeia reações de defesa locais. Os anticorpos podem defender o corpo contra patógenos extracelulares e seus produtos tóxicos de diversas formas. A mais simples é pela interação direta com os patógenos ou seus produtos, por exemplo, pela ligação ao sítio ativo das toxinas e sua neutralização, ou pelo bloqueio da sua habilidade de ligar-se às células do hospedeiro através de receptores específicos. Quando anticorpos do isotipo apropriado se ligam a antígenos, eles podem ativar a via clássica do complemento, que resulta na eliminação do patógeno por meio de vários mecanismos descritos no Capítulo 2. Complexos imunes solúveis de antígenos e anticorpos também fixam o complemento e são eliminados da circulação por meio de receptores para o complemento, presentes nas células vermelhas do sangue.

Destruição de patógenos recobertos por anticorpos via receptores Fc

A capacidade dos anticorpos de alta afinidade para neutralizar toxinas, vírus ou bactérias pode proteger contra a infecção, mas não resolve, por si só, o problema de como remover os patógenos e seus produtos do corpo. Além disso, muitos patógenos não podem ser neutralizados por anticorpos e devem ser destruídos por outros meios. Muitos anticorpos patógeno-específicos não se ligam a alvos neutralizantes




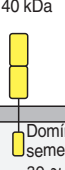
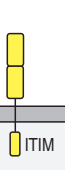

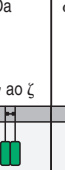



na superfície do patógeno e, por isso, devem estar ligados a outros mecanismos efetores para exercer o seu papel na defesa do hospedeiro. Já vimos como a ligação do anticorpo ao antígeno pode ativar o complemento. Outro importante mecanismo de defesa é a ativação de uma série de **células efetoras acessórias** portadoras de receptores, denominados **receptores Fc**, porque eles são específicos para a porção Fc dos anticorpos. Esses receptores facilitam a fagocitose, por macrófagos, células dendríticas e neutrófilos de microrganismos neutralizados e patógenos extracelulares resistentes. Outras células não-fagocíticas – células NK, eosinófilos, basófilos e mastócitos (ver Figura 1.4) – são acionadas para secretar os mediadores armazenados quando seus receptores Fc são engajados. Esses mecanismos aumentam a efetividade de todos os anticorpos sem levar em conta a que eles estão ligados. As células que têm o receptor Fc são ativadas quando seus receptores Fc são agregados pela ligação a múltiplas regiões Fc das moléculas de anticorpo cobrindo o patógeno. Elas também podem ser ativadas por mediadores solúveis, incluindo produtos da cascata do complemento, os quais podem ser ativados pelos anticorpos.

Figura 9.30 Distintos receptores para a região Fc das diferentes classes de imunoglobulina são expressos em diferentes células acessórias. A estrutura da subunidade e as propriedades de ligação desses receptores e os tipos celulares que os expressam são mostrados. A composição exata da cadeia de qualquer receptor pode variar de um tipo celular para outro. Por exemplo, o FcγRIII nos neutrófilos é expresso como uma molécula com um ancoramento de membrana glicosilfosfatidilinositol, sem cadeias γ, ao passo que, nas células NK, é uma molécula transmembrana associada a cadeias γ. O FcγRII-B1 difere do FcγRII-B2 pela presença de um éxon adicional na região intracelular. Esse éxon impede que o FcγRII-B1 seja internalizado durante a ligação cruzada. As afinidades de ligação são provenientes de dados de receptores humanos. *Apenas alguns alotipos de FcγRII-A se ligam à IgG2. †Nestes casos, a expressão do receptor Fc é induzível, e não constitutiva. ‡ Nos eosinófilos, o peso molecular da cadeia CD89α é 70-100 kDa.

9-21 Os receptores Fc das células acessórias são receptores sinalizadores específicos para imunoglobulinas de diferentes isotipos

Os receptores Fc são uma família de moléculas de superfície celular que se ligam à porção Fc das imunoglobulinas. Cada membro da família reconhece a imunoglobulina de um ou mais isotipos de cadeia pesada, intimamente relacionados, por meio de um domínio de reconhecimento na cadeia α do receptor Fc. A maioria dos receptores Fc é membro da superfamília dos genes das imunoglobulinas. Diferentes tipos de células portam diferentes grupos de receptores Fc, e o isotipo do anticorpo determina que tipos de células estarão engajados em uma determinada resposta. Os diferentes receptores Fc, as células que os expressam e sua especificidade por diferentes classes de anticorpos são apresentados na Figura 9.30.

A maioria dos receptores Fc atua como parte de um complexo de subunidades múltiplas. Somente a cadeia α é necessária ao reconhecimento específico; as demais cadeias são necessárias para o transporte para a superfície celular e para a emissão de sinais quando uma região Fc é ligada. Alguns receptores Fcγ, o re-

Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)	FcγRIII (CD16)	FcεRI	FcαRI (CD89)	Fcα/μR
Estrutura								
Ligação ordem de afinidade	IgG1 10 ⁸ M ⁻¹ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1 2 × 10 ⁶ M ⁻¹ 1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	IgG1 2 × 10 ⁶ M ⁻¹ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1 2 × 10 ⁶ M ⁻¹ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1 5 × 10 ⁵ M ⁻¹ IgG1=IgG3	IgE 10 ¹⁰ M ⁻¹	IgA1, IgA2 10 ⁷ M ⁻¹ IgA1=IgA2	IgA, IgM 3 × 10 ⁹ M ⁻¹ 1) IgM 2) IgA
Tipo celular	Macrófagos Neutrófilos† Eosinófilos† Células dendríticas	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos Plaquetas Células de Langerhans	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos	Células B Mastócitos	Células NK Eosinófilos Macrófagos Neutrófilos Mastócitos	Mastócitos Eosinófilos† Basófilos	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos‡	Macrófagos Células B
Efeito da ligação	Captação Estimulação Ativação da coplação respiratória Indução da morte	Captação Liberação de grânulos (eosinófilos)	Captação Inibição da estimulação	Sem captura Inibição da estimulação	Indução de morte (células NK)	Secreção de grânulos	Captação Indução de morte	Captação

ceptor I Fc α e o receptor de alta afinidade para a IgE utilizam a cadeia γ para sinalização; a cadeia γ , que está intimamente relacionada à cadeia ζ do complexo receptor de células T, associa-se não-covalentemente à cadeia α de ligação à Fc. O FC γ RII-A humano é um receptor de cadeia única em que o domínio citoplasmático da cadeia α substitui a função da cadeia γ . O FC γ RII-B1 e o FC γ RII-B2 são também receptores de cadeia única, mas funcionam como receptores inibitórios, visto que contêm um ITIM que se liga à inositol 5'-fosfatase SHIP (ver Seção 6-20). Embora a função mais proeminente dos receptores Fc seja a ativação das células acessórias contra os patógenos, eles também podem contribuir de outras formas para as respostas imunes. Por exemplo, o receptor FC γ RII-B regula negativamente células B, mastócitos, macrófagos e neutrófilos, ajustando o limiar de ativação no qual os complexos imunes ativarão essas células. Os receptores Fc expressos pelas células dendríticas permitem a ingestão dos complexos antígeno:anticorpo e a apresentação dos peptídeos antigênicos às células T.

9-22 Os receptores Fc nos fagócitos são ativados por anticorpos ligados à superfície dos patógenos, permitindo a ingestão e a destruição dos patógenos pelos fagócitos

Os fagócitos são ativados por anticorpos IgG, especialmente IgG1 e IgG3, que se ligam a receptores Fc γ específicos na superfície do fagócito (ver Figura 9.30). Como a ativação do fagócito pode iniciar uma resposta inflamatória e causar lesão tecidual, é essencial que os receptores Fc dos fagócitos sejam capazes de distinguir as moléculas de anticorpo ligadas a um patógeno da maioria das moléculas de anticorpos livres que não estão ligadas a nada. Essa distinção é possível pela agregação ou multimerização dos anticorpos, que ocorre quando os anticorpos se ligam a antígenos multiméricos ou a partículas antigênicas multivalentes, como vírus e bactérias. Os receptores Fc na superfície de uma célula ligam-se a partículas revestidas de anticorpos com maior avides do que os monômeros de imunoglobulinas, e esse é o principal mecanismo pelo qual os anticorpos ligados são diferenciados da imunoglobulina livre (Figura 9.31). O resultado é que os receptores Fc permitem que as células detectem os patógenos por meio de moléculas de anticorpo ligadas. Assim, o anticorpo específico combinado com receptores Fc fornece às células fagocíticas que não possuem especificidade intrínseca a capacidade de identificar e remover patógenos e seus produtos dos espaços extracelulares.

As células portadoras de receptores Fc mais importantes na resposta imune humoral são as células fagocíticas das linhagens monocítica e mielocítica, particularmente os macrófagos e os neutrófilos (ver Capítulo 2). Muitas bactérias são reconhecidas diretamente, ingeridas e destruídas por fagócitos, e essas bactérias não são patogênicas em indivíduos normais. Os patógenos bacterianos, contudo, frequentemente possuem cápsulas de polissacarídeo que os permite resistir ao engolfamento direto pelos fagócitos. Entretanto, essas bactérias tornam-se suscetíveis à fagocitose quando são recobertas com anticorpos e complemento que engajam os receptores Fc γ ou Fc α e CR1 nas células fagocíticas, desencadeando a captação das bactérias (Figura 9.32). O estímulo da fagocitose pela ligação de antígenos cobertos com complemento pelos receptores de complemento é particularmente importante nas respostas imunes iniciais, antes que ocorra a troca de isotipo dos anticorpos. Os polissacarídeos capsulares pertencem à classe TI-2 de antígenos timo-independentes (ver Seção 9-11) e, portanto, podem estimular a produção inicial de anticorpos IgM, que são bastante eficazes na ativação do sistema do complemento. Assim, a ligação de IgM às bactérias encapsuladas aciona a opsonização dessas bactérias por complemento e sua imediata ingestão e destruição por fagócitos que carregam receptores de complemento. Recentemente, um receptor Fc para IgM foi descoberto, sugerindo que IgM pode promover a fagocitose diretamente *in vivo*.

Tanto o processo de internalização quanto o de destruição dos microrganismos são grandemente aumentados pelas interações entre as moléculas revestindo um

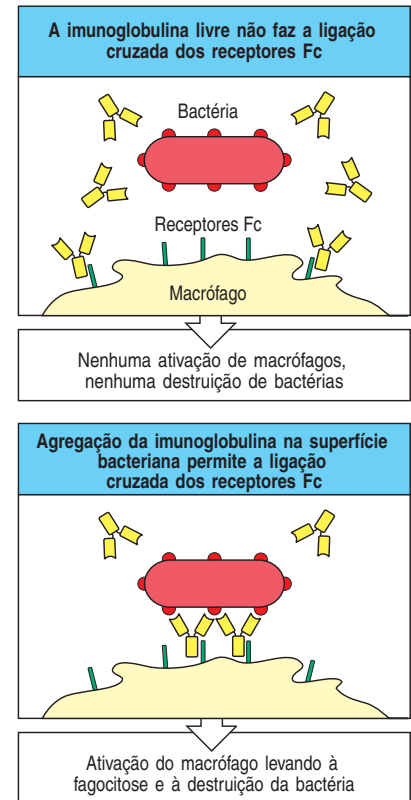


Figura 9.31 O anticorpo ligado é distinto da imunoglobulina livre devido ao seu estado de agregação. As moléculas de imunoglobulina livre ligam-se à maioria dos receptores Fc com uma afinidade muito baixa e não podem fazer ligação cruzada com receptores Fc. Entretanto, a imunoglobulina ligada ao antígeno se liga aos receptores Fc com alta avides, porque várias moléculas de anticorpo que estão ligadas à mesma superfície se ligam a múltiplos receptores Fc na superfície da célula acessória. Esse receptor Fc com ligação cruzada envia um sinal para ativar a célula portadora. Com receptores Fc que possuem ITIMs, o resultado é a inibição.

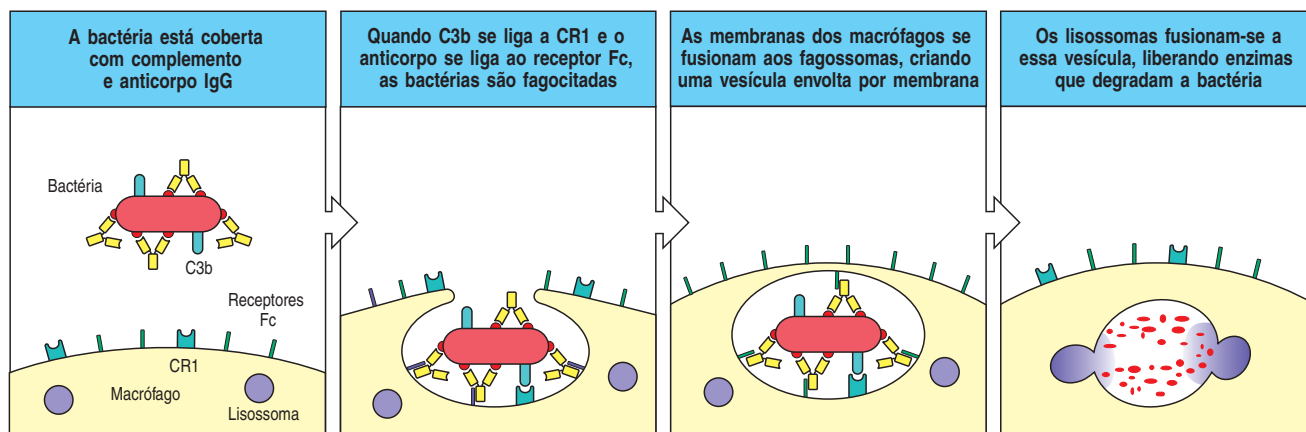


Figura 9.32 Os receptores Fc e complemento nos fagócitos desencadeiam a captura e a degradação das bactérias revestidas por anticorpos. Várias bactérias resistem à fagocitose por macrófagos e neutrófilos. Entretanto, os anticorpos ligados a essas bactérias permitem que elas sejam ingeridas e degradadas pela interação dos múltiplos domínios Fc distribuídos na superfície da bactéria com os receptores Fc da superfície do fagócito. O revestimento pelos anticorpos também induz à ativação do sistema do complemento e à ligação dos componentes do complemento à superfície da bactéria. Esses podem interagir com os receptores do complemento (p. ex., CR1) no fagócito. Receptores Fc e receptores do complemento atuam sinergicamente na indução dos fagócitos. Bactérias revestidas com anticorpos IgG e complemento são, portanto, ingeridas mais rapidamente do que aquelas recobertas somente com IgG. A ligação dos receptores Fc e do complemento sinaliza para o fagócito aumentar a taxa de fagocitose, fundir lisossomas com fagossomas e aumentar sua atividade bactericida.

microorganismo opsonizado e seus receptores na superfície do fagócito. Quando um patógeno revestido de anticorpo se liga aos receptores $Fc\gamma$ na superfície de um fagócito, por exemplo, a superfície da célula se estende em torno da superfície da partícula por meio da ligação sucessiva de receptores $Fc\gamma$ às regiões Fc do anticorpo ligados à superfície do patógeno. Esse é um processo ativo que é desencadeado pela estimulação dos receptores $Fc\gamma$. A endocitose da partícula leva a seu englobamento em uma vesícula citoplasmática acidificada, denominada fagossoma. O fagossoma, então, funde-se com um ou mais lisossomas para gerar um fagolisossoma, liberando as enzimas lisossômicas para o interior do fagossoma, onde elas destroem a bactéria (ver Figura 9.32). O processo de destruição bacteriana nos fagolisossomas foi descrito em detalhes na Seção 2-4.

Algumas partículas são grandes demais para serem ingeridas por um fagócito; os vermes parasitários são um exemplo. Nesse caso, o fagócito fixa-se à superfície do parasita, recoberto por anticorpos, por meio de seus receptores $Fc\gamma$, $Fc\alpha$ ou $Fc\epsilon$, e os lisossomas se fundem com a membrana de superfície aderida. Essa reação descarrega o conteúdo do lisossoma na superfície do parasita, lesando-o diretamente no espaço extracelular. Assim, os receptores $Fc\gamma$ e $Fc\alpha$ podem desencadear a internalização das partículas externas por fagocitose ou a externalização das vesículas internas por exocitose. Enquanto os principais fagócitos na destruição das bactérias são macrófagos e neutrófilos, grandes parasitas como os helmintos são normalmente atacados por eosinófilos (Figura 9.33). A ligação cruzada de IgE ligada ao $Fc\epsilon R1$ de alta afinidade normalmente resulta em exocitose. Veremos nas próximas três seções que as células NK e os mastócitos também liberam mediadores armazenados nas suas vesículas, quando seus receptores Fc estão agregados.

9-23 Os receptores Fc ativam as células NK para destruir os alvos recobertos com anticorpos

Células infectadas são normalmente destruídas por células T que foram ativadas por peptídeos estranhos ligados a moléculas do MHC de superfície celular. Entretanto, as células infectadas por vírus também podem sinalizar a presença de uma infecção intracelular, expressando proteínas virais em sua superfície que podem ser reconhecidas por anticorpos. As células ligadas a esses anticorpos podem, então, ser mortas por uma célula linfóide especializada não-T e não-B, denominada célula matadora natural (célula NK), como discutido no Capítulo 2. As células NK são grandes células linfóides com grânulos intracelulares proeminentes; elas compõem uma pequena fração das células linfóides sanguíneas periféricas. Essas células não possuem receptores conhecidos específicos para antígenos, mas são capazes de reconhecer e matar uma variedade limitada de células anormais. Elas foram descobertas pela primeira vez devido a sua capacidade de matar algumas células tumorais, mas agora são conhecidas por terem um papel importante na imunidade inata.

A destruição de células-alvo recobertas por anticorpo pelas células NK é denominada **citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpos (ADCC, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)** e é desencadeada quando o anticorpo ligado à superfície de uma célula interage com receptores Fc na célula NK (Figura 9.34). As células NK expressam o receptor Fc γ RIII (CD16), o qual reconhece as subclasses IgG1 e IgG3. O mecanismo de ataque é exatamente análogo ao das células T citotóxicas, envolvendo a liberação de grânulos citoplasmáticos contendo perforina e granzimas (ver Seção 8-28). A importância da ADCC na defesa contra a infecção por bactérias ou vírus ainda não foi plenamente estabelecida. Todavia, a ADCC representa outro mecanismo pelo qual, por meio do engajamento de um receptor Fc, os anticorpos podem dirigir um ataque antígeno-específico por uma célula efetora que não possui especificidade pelo antígeno.

9-24 Mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados ligam o anticorpo IgE via receptor Fc ϵ de alta afinidade

Quando patógenos atravessam as barreiras epiteliais e estabelecem um foco local de infecção, o hospedeiro deve mobilizar suas defesas e dirigi-las para o local de crescimento do patógeno. Um dos mecanismos pelo qual isto é alcançado é a atração de um tipo celular especializado conhecido como **mastócito**. Os mastócitos são células grandes que contêm grânulos citoplasmáticos especiais contendo uma mistura de mediadores químicos, incluindo a histamina, que age rapidamente para tornar os vasos sanguíneos locais mais permeáveis. Os mastócitos possuem um aspecto característico após a coloração com azul de toluidina, o que os torna facilmente identificáveis nos tecidos (ver Figura 1.4). Eles são encontrados em concentrações particularmente elevadas nos tecidos conjuntivos vascularizados logo abaixo das superfícies epiteliais corporais, incluindo os tecidos submucosos dos tratos gastrointestinal e respiratório e a derme que está situada logo abaixo das camadas epidérmicas da pele.

Os mastócitos podem ser ativados para liberar seus grânulos e secretar mediadores inflamatórios lipídicos e citocinas por meio de anticorpos ligados a receptores Fc específicos para IgE (Fc ϵ RI) e IgG (Fc γ RIII). Vimos que a maioria dos receptores Fc se liga de modo estável à região Fc dos anticorpos somente quando esses estão ligados a um antígeno. Em contraste, o Fc ϵ RI liga-se a anticorpos IgE monoméricos com uma afinidade muito alta, medida em aproximadamente 10^{10} M⁻¹. Assim, mesmo com os baixos níveis de IgE encontrados circulando em indivíduos normais, uma porção substancial da IgE total está ligada ao Fc ϵ RI, encontrado em mastócitos e em seus semelhantes circulantes, os granulócitos basofílicos ou basófilos. Os eosinófilos também podem expressar receptores Fc, mas expressam Fc ϵ RI apenas quando ativados e recrutados para um sítio inflamatório.

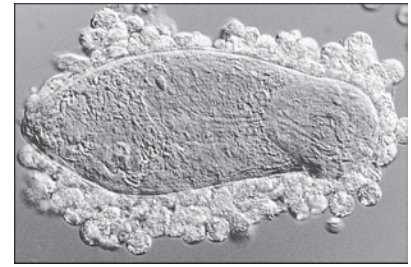


Figura 9.33 Eosinófilos atacando uma larva do esquistossoma na presença de soro de um paciente infectado. Parasitas grandes, como vermes, não podem ser ingeridos pelos fagócitos. Entretanto, quando os vermes estão recobertos com anticorpos, especialmente IgE, os eosinófilos podem atacá-lo pela sua ligação ao Fc ϵ RI de alta afinidade. Ataques similares podem ser realizados por outras células portadoras de receptores Fc contra vários alvos grandes. Essas células liberam o conteúdo tóxico de seus grânulos diretamente no alvo, processo conhecido como exocitose. (Fotografia cortesia de A. Butterworth.)

Figura 9.34 Células-alvo cobertas por anticorpos podem ser mortas por células NK na citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (ADCC). Células NK (ver Capítulo 2) são grandes células linfoides granulares não-T e não-B que têm Fc γ RIII (CD16) na sua superfície. Quando estas células encontram células cobertas com anticorpo IgG, elas rapidamente matam a célula-alvo. A importância de ADCC na defesa do hospedeiro ou dano tecidual ainda é controversa.

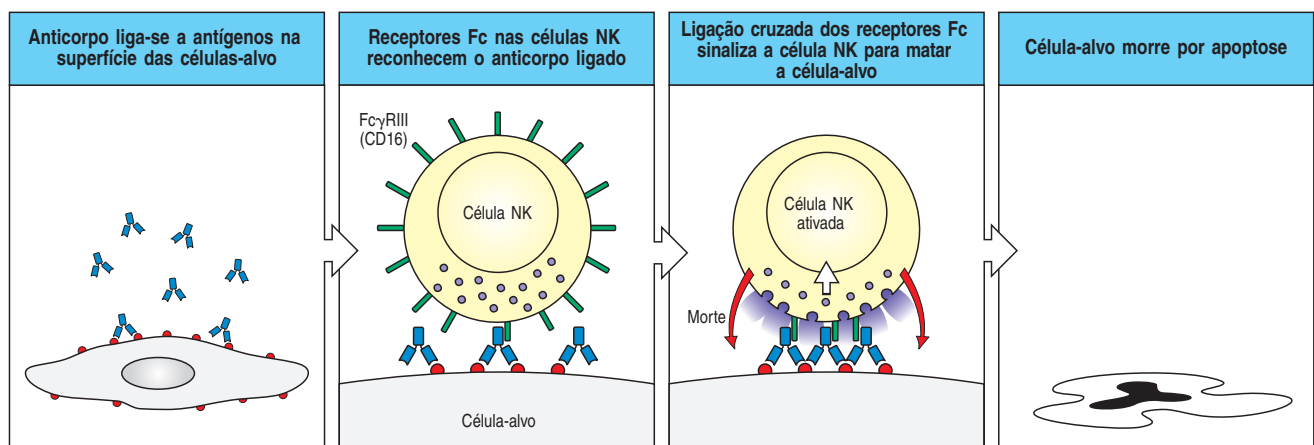
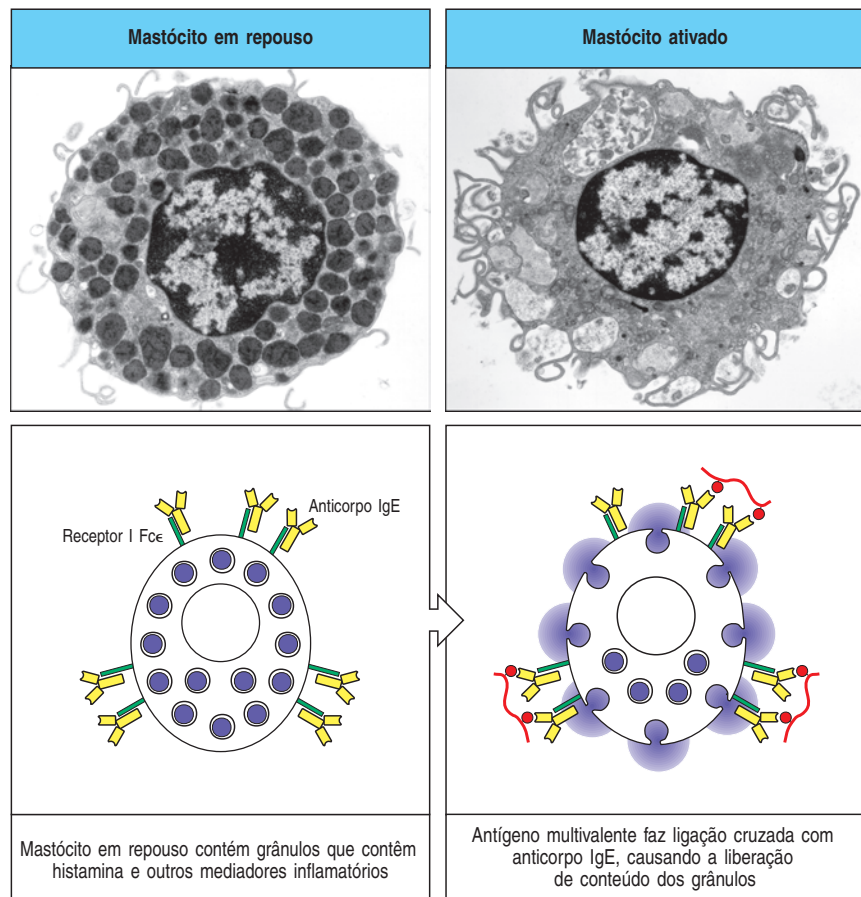


Figura 9.35 A ligação cruzada do anticorpo IgE na superfície dos mastócitos leva à rápida liberação de mediadores inflamatórios. Os mastócitos são células grandes encontradas no tecido conjuntivo, que podem ser diferenciadas por grânulos secretores que contêm vários mediadores inflamatórios. Elas ligam-se estavelmente aos anticorpos IgE monoméricos pelo receptor $FC\epsilon$ de alta afinidade. A ligação cruzada do antígeno das moléculas de anticorpo IgE ligadas aciona a rápida degranulação, liberando mediadores inflamatórios para os tecidos ao redor. Esses mediadores desencadeiam uma inflamação localizada, que recruta células e proteínas necessárias à defesa do hospedeiro para o local da infecção. Essas células também são ativadas durante reações alérgicas, quando os alérgenos se ligam à IgE nos mastócitos. (Fotografias cortesia de A. M. Dvorak.)



Embora os mastócitos sejam normalmente associados de modo estável com a IgE ligada, eles não são ativados simplesmente pela ligação de antígenos monoméricos a esta IgE. A ativação dos mastócitos ocorre apenas quando a IgE ligada sofre ligação cruzada com um antígeno multivalente. Esse sinal ativa o mastócito a liberar o conteúdo de seus grânulos, o que ocorre em segundos (Figura 9.35), a sintetizar e a liberar mediadores lipídicos, como a prostaglandina D_2 e o leucotrieno C_4 , e a secretar citocinas, como $TNF-\alpha$, iniciando, assim, uma resposta inflamatória local. A degranulação libera a histamina armazenada, causando um aumento local no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular, que conduz rapidamente a um acúmulo de fluido e proteínas do sangue, incluindo anticorpos, no tecido circundante. Logo, há um influxo de células transportadas pelo sangue, como leucócitos polimorfonucleares e, posteriormente, macrófagos, eosinófilos e linfócitos efetores. Esse influxo pode durar de poucos minutos a algumas horas e produz uma resposta inflamatória no sítio de infecção. Portanto, os mastócitos formam uma parte da linha de frente das defesas do hospedeiro contra os patógenos que penetram no corpo através das barreiras epiteliais.

9-25 A ativação de células acessórias mediada por IgE tem um importante papel na resistência à infecção parasitária

Acredita-se que os mastócitos realizam pelo menos três funções importantes na defesa do hospedeiro. Primeiro, sua localização próxima às superfícies corporais permite que eles recrutem elementos efetores específicos e inespecíficos aos locais onde os agentes infecciosos têm maior probabilidade de penetrar no organismo. Segundo, eles aumentam o fluxo de linfa dos sítios de deposição de antígeno para os linfonodos regionais, onde os linfócitos virgens são ativados pela primeira vez. Terceiro, sua

capacidade de desencadear a contração muscular pode contribuir para a expulsão física dos patógenos dos pulmões ou intestino. Os mastócitos respondem rapidamente à ligação do antígeno aos anticorpos IgE ligados à sua superfície. A sua ativação leva ao recrutamento e à ativação de basófilos e eosinófilos, que contribuem ainda mais para a resposta mediada por IgE. Existem evidências crescentes de que essas respostas mediadas por IgE são cruciais para a defesa contra a infestação parasitária.

Um papel para os mastócitos na eliminação dos parasitas é sugerido pelo acúmulo de mastócitos no intestino, denominado **mastocitose**, que acompanha a infecção por helmintos, e por observações de camundongos mutantes W/W^V , que apresentam uma deficiência profunda de mastócitos causada por uma mutação do gene *c-kit*. Esses camundongos mutantes apresentam eliminação reduzida dos nematódeos intestinais *Trichinella spiralis* e espécies de *Strongyloides*. A eliminação das espécies de *Strongyloides* é ainda mais prejudicada em camundongos W/W^V que não possuem IL-3 e, assim, além de não possuírem mastócitos, falham em produzir basófilos. Por isso, ambos mastócitos e basófilos parecem contribuir para a defesa contra esses parasitas helmintos. Outra evidência indica a importância de anticorpos IgE e eosinófilos na defesa contra os parasitas. As infecções por certas classes de parasitas, particularmente os helmintos, estão fortemente associadas à produção de anticorpos IgE e a presença anormal de uma grande quantidade de eosinófilos (eosinofilia) no sangue e nos tecidos. Além disso, experimentos em camundongos mostram que a depleção de eosinófilos utilizando soro policlonal antieosinófilo aumenta a severidade da infecção pelo parasita helminto *Schistosoma mansoni*. Os eosinófilos parecem ser diretamente responsáveis pela destruição do helminto; o exame dos tecidos infectados mostra eosinófilos degranulados aderidos aos helmintos, e experimentos *in vitro* demonstraram que os eosinófilos podem matar o *S. mansoni* na presença de anticorpos específicos antiesquistossoma do tipo IgE, IgG ou IgA (ver Figura 9.31).

O papel de IgE, de mastócitos, de basófilos e de eosinófilos também pode ser observado na resistência aos carrapatos ixodídeos hematófagos. A pele normal, no local de uma picada de carrapato, mostra mastócitos degranulados e um acúmulo de basófilos e eosinófilos também degranulados, um indicador de ativação recente. A resistência à alimentação subsequente por esses carrapatos se desenvolve após a primeira exposição, sugerindo um mecanismo imunológico específico. Os camundongos com deficiência de mastócitos não apresentam essa resistência adquirida às espécies de carrapato e, em porquinhos-da-índia, a depleção de basófilos ou eosinófilos utilizando anticorpos policlonais específicos também reduz a resistência à alimentação dos carrapatos. Finalmente, experimentos recentes mostraram que a resistência aos carrapatos, em camundongos, é mediada por um anticorpo IgE específico.

Assim, muitos estudos clínicos e experimentais conferem um papel para esse sistema de ligação da IgE ao Fc ϵ RI de alta afinidade, na resistência do hospedeiro aos patógenos que penetram através de epitélios. Veremos mais adiante, no Capítulo 13, que esse mesmo sistema responde por muitos dos sintomas em doenças alérgicas, como asma e febre do feno, e na resposta com risco de vida conhecida como anafilaxia sistêmica.

Resumo

Os patógenos revestidos de anticorpos são reconhecidos por células efetoras através de receptores Fc que se ligam a múltiplas regiões constantes (frações Fc) fornecidas pelos anticorpos ligados aos patógenos. Essa ligação ativa a célula e desencadeia a destruição do patógeno por fagocitose, liberação de grânulos ou ambos. Os receptores Fc compreendem uma família de proteínas; cada uma delas reconhece imunoglobulinas de determinados isotipos. Os receptores Fc em macrófagos e neutrófilos reconhecem as regiões constantes de anticorpos IgG ou IgA ligadas a um patógeno e ativam o engolfamento e a destruição de bactérias recobertas com IgG ou IgA. A ligação ao receptor Fc também induz a produção de agentes microbicidas nas vesículas intracelulares do fagócito. Os eosinófilos são importantes na elimina-

ção dos parasitas grandes demais para serem engolfados: eles portam receptores Fc específicos para a região constante da IgG, bem como receptores de alta afinidade para IgE; a agregação desses receptores ativa a liberação de substâncias tóxicas na superfície do parasita. Células NK, mastócitos teciduais e basófilos sanguíneos também liberam o conteúdo de seus grânulos quando seus receptores Fc são engajados. O receptor de alta afinidade para IgE é expresso constitutivamente por mastócitos e basófilos e é induzido nos eosinófilos ativados. Ele difere de outros receptores Fc, pois pode ligar-se ao anticorpo monomérico livre, permitindo uma resposta imediata aos patógenos no local da primeira entrada nos tecidos. Quando a IgE ligada à superfície de um mastócito é agregada pela ligação ao antígeno, ela ativa a liberação de histamina e muitos outros mediadores, que aumentam o fluxo sanguíneo para os locais de infecção, e depois recruta anticorpos e células efectoras para esses sítios. Os mastócitos são encontrados, principalmente, abaixo das superfícies epiteliais da pele e abaixo da membrana basal dos tratos digestivo e respiratório. A sua ativação por substâncias inócuas é responsável por muitos dos sintomas das reações alérgicas agudas, como será descrito no Capítulo 13.

Resumo do Capítulo 9

A resposta imune humoral à infecção envolve a produção de anticorpos por células plasmáticas derivadas dos linfócitos B, a ligação desses anticorpos ao patógeno e a eliminação do patógeno por células fagocíticas e moléculas do sistema imune humoral. Normalmente, a produção de anticorpos requer a ação de células T auxiliares específicas para um fragmento peptídico do antígeno reconhecido pela célula B. A célula B, então, prolifera e se diferencia, primeiro na borda das zonas de células T e B nos tecidos linfoides secundários, depois na borda da zona de células T e na polpa vermelha e, finalmente, no centro germinativo, onde a hipermutação somática gera diversidade aos receptores de células B expressos por um clone de células B. As células B que se ligam ao antígeno mais avidamente são selecionadas para diferenciação subsequente pela necessidade contínua de contato com o antígeno e a necessidade de apresentar peptídeos derivados do antígeno às células T auxiliares do centro germinativo. Esses eventos permitem que a afinidade dos anticorpos aumente durante o curso de uma resposta de anticorpos, especialmente em respostas repetidas ao mesmo antígeno. As células T auxiliares também dirigem a troca de classe, levando à produção de anticorpos de várias classes, que podem ser distribuídos para vários compartimentos corporais.

A IgM é produzida naturalmente pelas células B-1, assim como precocemente na resposta de células convencionais ou B-2. IgM tem um papel importante na proteção contra a infecção na corrente sanguínea, e os isotipos secretados mais tarde, como IgG, difundem-se nos tecidos. Certos patógenos que possuem vários determinantes antigênicos e expressam mitógenos que estimulam as células B intrinsecamente podem produzir IgM e alguma IgG, independentemente de células T auxiliares. Tais antígenos são chamados antígenos TI, e os anticorpos gerados por esses antígenos podem fornecer uma resposta imune protetora inicial. A IgA multimérica é produzida na lâmina própria e transportada através das superfícies epiteliais, ao passo que a IgE é feita em pequenas quantidades e se liga avidamente à superfície dos mastócitos. Os anticorpos que se ligam com alta afinidade a sítios críticos em toxinas, vírus e bactérias podem neutralizá-los. Porém, os patógenos e seus produtos são destruídos e removidos do corpo principalmente por meio da captação pelos fagócitos e degradação dentro dessas células. Os anticorpos que revestem os patógenos se ligam a receptores Fc nos fagócitos que, assim, são ativados para engolfar e destruir o patógeno. A ligação das regiões C dos anticorpos aos receptores Fc em outras células leva à exocitose de mediadores armazenados; isto é particularmente importante nas infecções parasitárias, nas quais os mastócitos que expressam Fcε e os eosinófilos ativados são acionados pela ligação do antígeno ao anticorpo IgE para liberar mediadores inflamatórios diretamente na superfície do parasita. Os anticorpos também podem iniciar a destruição do patógeno ativando o sistema do comple-

mento. Os componentes do complemento podem opsonizar patógenos para a captação por fagócitos, recrutar fagócitos aos locais de infecção e destruir diretamente os patógenos criando poros na superfície de suas membranas. Receptores para os componentes do complemento e receptores Fc em geral atuam sinergicamente na ativação da captura e na destruição de patógenos e complexos imunes. A resposta imune humoral é dirigida a patógenos infecciosos, por meio da produção de anticorpo específico; entretanto, as ações efetoras desse anticorpo são determinadas pelo seu isotipo de cadeia pesada, que determina sua classe, e são as mesmas para todos os patógenos ligados a um anticorpo de uma determinada classe.

Teste seu conhecimento

- 9.1 Descreva as necessidades para a ativação de células B virgens por um antígeno timo-dependente.
- 9.2 Compare e contraste células B maduras, plasmoblastos e células plasmáticas em termos de sua proliferação, secreção de anticorpos, tempo de vida e localização no corpo.
- 9.3 Compare e contraste as propriedades e as funções dos anticorpos das classes IgM e IgG.
- 9.4 Compare e contraste a resposta da célula B aos dois tipos de antígeno timo-independente.
- 9.5 Quais das classes dos anticorpos ativam principalmente os mastócitos? Como isto ocorre e quais são os resultados. Contra qual tipo de patógeno esta classe de anticorpo é principalmente direcionada? Por qual reação indesejada este anticorpo é responsável?
- 9.6 Descreva dois tipos diferentes pelos quais os anticorpos, diferentes de IgM, poderiam ser produzidos contra um antígeno polissacarídico.
- 9.7 Descreva o processo responsável pelo fenômeno de maturação de afinidade da resposta do anticorpo. Onde ocorre principalmente a maturação da afinidade?
- 9.8 Como os anticorpos interagem com o sistema do complemento para livrar-se do corpo dos patógenos?
- 9.9 Quais classes de anticorpos maternos você esperaria encontrar em um lactente e como eles chegaram lá?

Referências gerais

- Liu, Y.J., Zhang, J., Lane, P.J., Chan, E.Y., and MacLennan, I.C.: **Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens.** *Eur. J. Immunol.* 1991, **21**:2951–2962.
- Metzger, H. (ed): *Fc Receptors and the Action of Antibodies*, 1st edn. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1990.
- Rajewsky, K.: **Clonal selection and learning in the antibody system.** *Nature* 1996, **381**:751–758.

Referências por seção

- 9-1 A resposta imune humoral é iniciada quando células B que se ligam ao antígeno são sinalizadas por células T auxiliares ou por certos antígenos microbianos isolados

Gulbranson-Judge, A., and MacLennan, I.: **Sequential antigen-specific growth of T cells in the T zones and follicles in response to pigeon cytochrome c.** *Eur. J. Immunol.* 1996, **26**:1830–1837.

- 9-2 As respostas da célula B ao antígeno são aumentadas pela coligação do correceptor da célula B

- Barrington, R.A., Zhang, M., Zhong, X., Jonsson, H., Holodick, N., Cherukuri, A., Pierce, S.K., Rothstein, T.L., and Carroll, M.C.: **CD21/CD19 coreceptor signaling promotes B cell survival during primary immune responses.** *J. Immunol.* 2005, **175**:2859–2867.
- Fearon, D.T., and Carroll, M.C.: **Regulation of B lymphocyte responses to foreign and self-antigens by the CD19/CD21 complex.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:393–422.
- O'Rourke, L., Tooze, R., and Fearon, D.T.: **Co-receptors of B lymphocytes.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:324–329.
- Rickert, R.C.: **Regulation of B lymphocyte activation by complement C3 and the B cell coreceptor complex.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:237–243.

9-3 As células T auxiliares ativam as células B que reconhecem o mesmo antígeno

- Eskola, J., Peltola, H., Takala, A.K., Kayhty, H., Hakulinen, M., Karanko, V., Kela, E., Rekola, P., Ronnberg, P.R., Samuelson, J.S., et al. **Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy.** *N. Engl. J. Med.* 1987, **317**:717–722.
- Lanzavecchia, A.: **Receptor-mediated antigen uptake and its effect on antigen presentation to class II-restricted T lymphocytes.** *Annu. Rev. Immunol.* 1990, **8**:773–793.
- MacLennan, I.C.M., Gulbranson-Judge, A., Toellner, K.M., Casamayor-Palleja, M., Chan, E., Sze, D.M.Y., Luther, S.A., and Orbea, H.A.: **The changing preference of T and B cells for partners as T-dependent antibody responses develop.** *Immunol. Rev.* 1997, **156**:53–66.
- McHeyzer-Williams, L.J., Malherbe, L.P., and McHeyzer-Williams, M.G.: **Helper T cell-regulated B cell immunity.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **311**:59–83.
- Parker, D.C.: **T cell-dependent B-cell activation.** *Annu. Rev. Immunol.* 1993, **11**:331–340.

9-4 Peptídeos antigênicos ligados a moléculas do MHC de classe II próprias nas células B ativam as células T auxiliares a produzir moléculas ligadas à membrana e secretadas que podem ativar a célula B

- Jaiswal, A.I., and Croft, M.: **CD40 ligand induction on T cell subsets by peptide-presenting B cells.** *J. Immunol.* 1997, **159**:2282–2291.
- Kalled, S.L.: **Impact of the BAFF/BR3 axis on B cell survival, germinal center maintenance and antibody production.** *Semin. Immunol.* 2006, **18**:290–296.
- Lane, P., Traunecker, A., Hubele, S., Inui, S., Lanzavecchia, A., and Gray, D.: **Activated human T cells express a ligand for the human B cell-associated antigen CD40 which participates in T cell-dependent activation of B lymphocytes.** *Eur. J. Immunol.* 1992, **22**:2573–2578.
- Mackay, F., and Browning, J.L.: **BAFF: a fundamental survival factor for B cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:465–475.
- Noelle, R.J., Roy, M., Shepherd, D.M., Stamenkovic, I., Ledbetter, J.A., and Aruffo, A.: **A 39-kDa protein on activated helper T cells binds CD40 and transduces the signal for cognate activation of B cells.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, **89**:6550–6554.
- Shanebeck, K.D., Maliszewski, C.R., Kennedy, M.K., Picha, K.S., Smith, C.A., Goodwin, R.G., and Grabstein, K.H.: **Regulation of murine B cell growth and differentiation by CD30 ligand.** *Eur. J. Immunol.* 1995, **25**:2147–2153.
- Sharpe, A.H., and Freeman, G.J.: **The B7-CD28 superfamily.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:116–126.
- Valle, A., Zuber, C.E., Defrance, T., Djossou, O., De, R.M., and Banchereau, J.: **Activation of human B lymphocytes through CD40 and interleukin 4.** *Eur. J. Immunol.* 1989, **19**:1463–1467.
- Yoshinaga, S.K., Whoriskey, J.S., Khare, S.D., Sarmiento, U., Guo, J., Horan, T., Shih, G., Zhang, M., Coccia, M.A., Kohno, T., et al.: **T-cell co-stimulation through B7RP-1 and ICOS.** *Nature* 1999, **402**:827–832.

9-5 As células B que se ligaram ao antígeno via receptor de célula B são aprisionadas nas zonas de células T dos tecidos linfoides secundários

- Cahalan, M.D., and Parker, I.: **Close encounters of the first and second kind: T-DC and T-B interactions in the lymph node.** *Semin. Immunol.* 2005, **17**:442–451.
- Garside, P., Ingulli, E., Merica, R.R., Johnson, J.G., Noelle, R.J., and Jenkins, M.K.: **Visualization of specific B and T lymphocyte interactions in the lymph node.** *Science* 1998, **281**:96–99.
- Jacob, J., Kassir, R., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. I. The architecture and dynamics of responding cell population.** *J. Exp. Med.* 1991, **173**:1165–1175.
- Okada, T., and Cyster, J.G.: **B cell migration and interactions in the early phase of antibody responses.** *Curr. Opin. Immunol.* 2006, **18**:278–285.
- Pape, K.A., Kouskoff, V., Nemazee, D., Tang, H.L., Cyster, J.G., Tze, L.E., Hippen, K.L., Behrens, T.W., and Jenkins, M.K.: **Visualization of the genesis and fate of isotype-switched B cells during a primary immune response.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:1677–1687.

9-6 Células plasmáticas secretoras de anticorpos se diferenciam das células B ativadas

- Moser, K., Tokoyoda, K., Radbruch, A., MacLennan, I., Manz, R.A.: **Stromal niches, plasma cell differentiation and survival.** *Curr. Opin. Immunol.* 2006, **18**:265–270.
- Radbruch, A., Muehlinghaus, G., Luger, E.O., Inamine, A., Smith, K.G., Dörner, T., Hiepe, F.: **Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:741–750.
- Sciammas, R., and Davis, M.M.: **Blimp-1; immunoglobulin secretion and the switch to plasma cells.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005, **290**:201–224.
- Shapiro-Shelef, M., Calame, K.: **Regulation of plasma-cell development.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:230–242.

9-7 A segunda fase da resposta imune primária de células B ocorre quando células B ativadas migram para os folículos e proliferam para formar os centros germinativos

- Brachtel, E.F., Washiyama, M., Johnson, G.D., Tenner-Racz, K., Racz, P., and MacLennan, I.C.: **Differences in the germinal centres of palatine tonsils and lymph nodes.** *Scand. J. Immunol.* 1996, **43**:239–247.
- Camacho, S.A., Kosco-Vilbois, M.H., and Berek, C.: **The dynamic structure of the germinal center.** *Immunol. Today* 1998, **19**:511–514.
- Cozine, C.L., Wolniak, K.L., and Waldschmidt, T.J.: **The primary germinal center response in mice.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:298–302.
- Jacob, J., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. II. A common clonal origin for periaarteriolar lymphoid sheath-associated foci and germinal centers.** *J. Exp. Med.* 1992, **176**:679–687.
- Jacob, J., Przylepa, J., Miller, C., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. III. The kinetics of V region mutation and selection in germinal center B cells.** *J. Exp. Med.* 1993, **178**:1293–1307.
- Kelsoe, G.: **The germinal center: a crucible for lymphocyte selection.** *Semin. Immunol.* 1996, **8**:179–184.
- MacLennan, I.C.: **Germinal centers still hold secrets.** *Immunity* 2005, **22**:656–657.
- MacLennan, I.C.M.: **Germinal centers.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:117–139.

9-8 Centros germinativos de células B sofrem hipermutação somática nas regiões V, e as células com mutações que aumentam a afinidade pelo antígeno são selecionadas

- Clarke, S.H., Huppi, K., Ruezinsky, D., Staudt, L., Gerhard, W., and Weigert, M.: **Inter- and intracloal diversity in the antibody response to influenza hemagglutinin.** *J. Exp. Med.* 1985, **161**:687–704.
- Jacob, J., Kelsoe, G., Rajewsky, K., and Weiss, U.: **Intracloal generation of antibody mutants in germinal centres.** *Nature* 1991, **354**:389–392.
- Li, Z., Woo, C.J., Iglesias-Ussel, M.D., Ronai, D., and Scharff, M.D.: **The generation of antibody diversity through somatic hypermutation and class switch recombination.** *Genes Dev.* 2004, **18**:1–11.
- Odegard, V.H., and Schatz, D.G.: **Targeting of somatic hypermutation.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:573–583.
- Shlomchik, M.J., Litwin, S., and Weigert, M.: **The influence of somatic mutation on clonal expansion.** *Prog. Immunol. Proc. 7th Int. Cong. Immunol.* 1990, **7**:415–423.
- Ziegner, M., Steinhauser, G., and Berek, C.: **Development of antibody diversity in single germinal centers: selective expansion of high-affinity variants.** *Eur. J. Immunol.* 1994, **24**:2393–2400.

9-9 A troca de classe nas respostas de anticorpos timo-dependentes requer a expressão do ligante CD40 pela célula T auxiliar e é direcionada por citocinas

- Francke, U., and Ochs, H.D.: **The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome.** *Cell* 1993, **72**:291–300.

- Jumper, M., Splawski, J., Lipsky, P., and Meek, K.: **Ligation of CD40 induces sterile transcripts of multiple Ig H chain isotypes in human B cells.** *J. Immunol.* 1994, **152**:438–445.
- Litinskiy, M.B., Nardelli, B., Hilbert, D.M., He, B., Schaffer, A., Casali, P., and Cerutti, A.: **DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLyS and APRIL.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:822–829.
- MacLennan, I.C., Toellner, K.M., Cunningham, A.F., Serre, K., Sze, D.M., Zuniga, E., Cook, M.C., and Vinuesa, C.G.: **Extrafollicular antibody responses.** *Immunol. Rev.* 2003, **194**:8–18.
- Snapper, C.M., Kehry, M.R., Castle, B.E., and Mond, J.J.: **Multivalent, but not divalent, antigen receptor cross-linkers synergize with CD40 ligand for induction of Ig synthesis and class switching in normal murine B cells.** *J. Immunol.* 1995, **154**:1177–1187.
- Stavnezer, J.: **Immunoglobulin class switching.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:199–205.
- 9-10 A ligação do receptor de célula B e CD40, junto com o contato direto com as células T, é necessária para manter as células B dos centros germinativos**
- Han, S., Hathcock, K., Zheng, B., Kepler, T.B., Hodes, R., and Kelsoe, G.: **Cellular interaction in germinal centers. Roles of CD40 ligand and B7-2 in established germinal centers.** *J. Immunol.* 1995, **155**:556–567.
- Hannum, L.G., Haberman, A.M., Anderson, S.M., and Shlomchik, M.J.: **Germinal center initiation, variable gene region hypermutation, and mutant B cell selection without detectable immune complexes on follicular dendritic cells.** *J. Exp. Med.* 2000, **192**:931–942.
- Humphrey, J.H., Grennan, D., and Sundaram, V.: **The origin of follicular dendritic cells in the mouse and the mechanism of trapping of immune complexes on them.** *Eur. J. Immunol.* 1984, **14**:859–864.
- Liu, Y.J., Joshua, D.E., Williams, G.T., Smith, C.A., Gordon, J., and MacLennan, I.C.M.: **Mechanism of antigen-driven selection in germinal centres.** *Nature* 1989, **342**:929–931.
- Wang, Z., Karras, J.G., Howard, R.G., and Rothstein, T.L.: **Induction of bcl-x by CD40 engagement rescues slg-induced apoptosis in murine B cells.** *J. Immunol.* 1995, **155**:3722–3725.
- 9-11 As células B sobreviventes do centro germinativo se diferenciam em células plasmáticas ou em células de memória**
- Coico, R.F., Bhogal, B.S., and Thorbecke, G.J.: **Relationship of germinal centers in lymphoid tissue to immunologic memory. IV. Transfer of B cell memory with lymph node cells fractionated according to their receptors for peanut agglutinin.** *J. Immunol.* 1983, **131**:2254–2257.
- Koni, P.A., Sacca, R., Lawton, P., Browning, J.L., Ruddle, N.H., and Flavell, R.A.: **Distinct roles in lymphoid organogenesis for lymphotoxins α and β revealed in lymphotoxin β -deficient mice.** *Immunity* 1997, **6**:491–500.
- Matsumoto, M., Lo, S.F., Carruthers, C.J.L., Min, J., Mariathasan, S., Huang, G., Plas, D.R., Martin, S.M., Geha, R.S., Nahm, M.H., and Chaplin, D.D.: **Affinity maturation without germinal centres in lymphotoxin- α -deficient mice.** *Nature* 1996, **382**:462–466.
- Omori, S.A., Cato, M.H., Anzelon-Mills, A., Puri, K.D., Shapiro-Shelef, M., Calame, K., and Rickert, R.C.: **Regulation of class-switch recombination and plasma cell differentiation by phosphatidylinositol 3-kinase signaling.** *Immunity* 2006, **25**:545–557.
- Radbruch, A., Muehlinghaus, G., Luger, E.O., Inamine, A., Smith, K.G., Dorner, T., and Hiepe, F.: **Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:741–750.
- Schebesta, M., Heavey, B., and Busslinger, M.: **Transcriptional control of B-cell development.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:216–223.
- Tew, J.G., DiLosa, R.M., Burton, G.F., Kosco, M.H., Kup, L.I., Masuda, A., and Szakal, A.K.: **Germinal centers and antibody production in bone marrow.** *Immunol. Rev.* 1992, **126**:99–112.
- 9-12 As respostas das células B aos antígenos bacterianos com capacidade intrínseca para ativar células B não requerem o auxílio de células T**
- Anderson, J., Coutinho, A., Lernhardt, W., and Melchers, F.: **Clonal growth and maturation to immunoglobulin secretion in vitro of every growth-inducible B lymphocyte.** *Cell* 1977, **10**:27–34.
- Dubois, B., Vanbervliet, B., Fayette, J., Massacrier, C., Kooten, C.V., Briere, F., Banche-reau, J., and Caux, C.: **Dendritic cells enhance growth and differentiation of CD40-activated B lymphocytes.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:941–952.
- Garcia De Vinuesa, C., Gulbranson-Judge, A., Khan, M., O'Leary, P., Cascalho, M., Wabl, M., Klaus, G.G., Owen, M.J., and MacLennan, I.C.: **Dendritic cells associated with plasmablast survival.** *Eur. J. Immunol.* 1999, **29**:3712–3721.
- 9-13 As respostas de células B para polissacarídeos bacterianos não requerem a ajuda de células T peptídeo-específicas**
- Balazs, M., Martin, F., Zhou, T., and Kearney, J.: **Blood dendritic cells interact with splenic marginal zone B cells to initiate T-independent immune responses.** *Immunity* 2002, **17**:341–352.
- Craxton, A., Magaletti, D., Ryan, E.J., and Clark, E.A.: **Macrophage- and dendritic cell-dependent regulation of human B-cell proliferation requires the TNF family ligand BAFF.** *Blood* 2003, **101**:4464–4471.
- Fagarasan, S., and Honjo, T.: **T-independent immune response: new aspects of B cell biology.** *Science* 2000, **290**:89–92.
- MacLennan, I., and Vinuesa, C.: **Dendritic cells, BAFF, and APRIL: innate players in adaptive antibody responses.** *Immunity* 2002, **17**:341–352.
- Mond, J.J., Lees, A., and Snapper, C.M.: **T cell-independent antigens type 2.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:655–692.
- Snapper, C.M.: **Differential regulation of protein- and polysaccharide-specific Ig isotype production in vivo in response to intact Streptococcus pneumoniae.** *Curr. Protein Pept. Sci.* 2006, **7**:295–305.
- Snapper, C.M., Shen, Y., Khan, A.Q., Colino, J., Zelazowski, P., Mond, J.J., Gause, W.C., and Wu, Z.Q.: **Distinct types of T-cell help for the induction of a humoral immune response to Streptococcus pneumoniae.** *Trends Immunol.* 2001, **22**:308–311.
- 9-14 Anticorpos de diferentes classes atuam em locais distintos e possuem funções efetoras distintas**
- Cebra, J.J.: **Influences of microbiota on intestinal immune system development.** *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, **69**:1046S–1051S.
- Clark, M.R.: **IgG effector mechanisms.** *Chem. Immunol.* 1997, **65**:88–110.
- Herrod, H.G.: **IgG subclass deficiency.** *Allergy Proc.* 1992, **13**:299–302.
- Janeway, C.A., Rosen, F.S., Merler, E., and Alper, C.A.: *The Gamma Globulins*, 2nd edn. Boston, Little Brown and Co., 1967.
- Suzuki, K., Meek, B., Doi, Y., Muramatsu, M., Chiba, T., Honjo, T., and Fagarasan, S.: **Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004, **101**:1981–1986.
- Ward, E.S., and Ghetie, V.: **The effector functions of immunoglobulins: implications for therapy.** *Ther. Immunol.* 1995, **2**:77–94.
- 9-15 As proteínas de transporte que se ligam às regiões Fc dos anticorpos levam os isotipos específicos através das barreiras epiteliais**
- Burmeister, W.P., Gastinel, L.N., Simister, N.E., Blum, M.L., and Bjorkman, P.J.: **Crystal structure at 2.2 Å resolution of the MHC-related neonatal Fc receptor.** *Nature* 1994, **372**:336–343.
- Corthesy, B., and Kraehenbuhl, J.P.: **Antibody-mediated protection of mucosal surfaces.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1999, **236**:93–111.
- Ghetie, V., and Ward, E.S.: **Multiple roles for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:739–766.
- Lamm, M.E.: **Current concepts in mucosal immunity. IV. How epithelial transport of IgA antibodies relates to host defense.** *Am. J. Physiol.* 1998, **274**:G6–G14.
- Mostov, K.E.: **Trans epithelial transport of immunoglobulins.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:63–84.
- Simister, N.E., and Mostov, K.E.: **An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens.** *Nature* 1989, **337**:184–187.

- 9-16 Os anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem neutralizar toxinas bacterianas
- &
- 9-17 Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem inibir a infectividade dos vírus
- Brandtzaeg, P.: Role of secretory antibodies in the defence against infections. *Int. J. Med. Microbiol.* 2003, **293**:3–15.
- Mandel, B.: Neutralization of polio virus: a hypothesis to explain the mechanism and the one hit character of the neutralization reaction. *Virology* 1976, **69**:500–510.
- Possee, R.D., Schild, G.C., and Dimmock, N.J.: Studies on the mechanism of neutralization of influenza virus by antibody: evidence that neutralizing antibody (anti-haemagglutinin) inactivates influenza virus in vivo by inhibiting virion transcriptase activity. *J. Gen. Virol.* 1982, **58**:373–386.
- Roost, H.P., Bachmann, M.F., Haag, A., Kalinke, U., Pliska, V., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: Early high-affinity neutralizing anti-viral IgG responses without further overall improvements of affinity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995, **92**:1257–1261.
- Sougioultzis, S., Kyne, L., Drudy, D., Keates, S., Maroo, S., Pothoulakis, C., Giannasca, P.J., Lee, C.K., Wary, M., Monath, T.P., and Kelly, C.P.: Clostridium difficile toxoid vaccine in recurrent C. difficile-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005, **128**:764–770.
- 9-18 Os anticorpos podem bloquear a adesão de bactérias às células do hospedeiro
- Fischetti, V.A., and Bessen, D.: Effect of mucosal antibodies to M protein in colonization by group A streptococci, in Switalski, L., Hook, M., and Beachery, E. (eds): *Molecular Mechanisms of Microbial Adhesion*. New York, Springer, 1989.
- Wizemann, T.M., Adamou, J.E., and Langermann, S.: Adhesins as targets for vaccine development. *Emerg. Infect. Dis.* 1999, **5**:395–403.
- 9-19 Os complexos antígeno:anticorpo ativam a via clássica do complemento por meio da ligação à molécula C1q
- Cooper, N.R.: The classical complement pathway. Activation and regulation of the first complement component. *Adv. Immunol.* 1985, **37**:151–216.
- Perkins, S.J., and Nealis, A.S.: The quaternary structure in solution of human complement subcomponent C1₂C1s₂. *Biochem. J.* 1989, **263**:463–469.
- 9-20 Os receptores do complemento são importantes na remoção dos complexos imunes da circulação
- Nash, J.T., Taylor, P.R., Botto, M., Norsworthy, P.J., Davies, K.A., and Walport, M.J.: Immune complex processing in C1q-deficient mice. *Clin. Exp. Immunol.* 2001, **123**:196–202.
- Nash, J.T., Taylor, P.R., Botto, M., Norsworthy, P.J., Davies, K.A., Walport, M.J., Schifferli, J.A., and Taylor, J.P.: Physiologic and pathologic aspects of circulating immune complexes. *Kidney Int.* 1989, **35**:993–1003.
- Schifferli, J.A., Ng, Y.C., and Peters, D.K.: The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. *N. Engl. J. Med.* 1986, **315**:488–495.
- Walport, M.J., Davies, K.A., and Botto, M.: C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 1998, **199**:265–285.
- 9-21 Os receptores Fc das células acessórias são receptores sinalizadores específicos para imunoglobulinas de diferentes isotipos
- Kinet, J.P., and Launay, P.: Fc α /microR: single member or first born in the family? *Nat. Immunol.* 2000, **1**:371–372.
- Ravetch, J.V., and Bolland, S.: IgG Fc receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2001, **19**:275–290.
- Ravetch, J.V., and Clynes, R.A.: Divergent roles for Fc receptors and complement in vivo. *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:421–432.
- Shibuya, A., Sakamoto, N., Shimizu, Y., Shibuya, K., Osawa, M., Hiroyama, T., Eyre, H.J., Sutherland, G.R., Endo, Y., Fujita, T. et al: Fc α / μ receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes. *Nat. Immunol.* 2000, **1**:441–446.
- Stefanescu, R.N., Olfieriev M., Liu, Y., and Pricop, L.: Inhibitory Fc gamma receptors: from gene to disease. *J. Clin. Immunol.* 2004, **24**:315–326.
- 9-22 Os receptores Fc nos fagócitos são ativados por anticorpos ligados à superfície dos patógenos, permitindo a ingestão e a destruição dos patógenos pelos fagócitos
- Gounni, A.S., Lamkhouch, B., Ochai, K., Tanaka, Y., Delaporte, E., Capron, A., Kinet, J.P., and Capron, M.: High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature* 1994, **367**:183–186.
- Karakawa, W.W., Sutton, A., Schneerson, R., Karpas, A., and Vann, W.F.: Capsular antibodies induce type-specific phagocytosis of capsulated *Staphylococcus aureus* by human polymorphonuclear leukocytes. *Infect. Immun.* 1986, **56**:1090–1095.
- 9-23 Os receptores Fc ativam as células NK para destruir os alvos recobertos com anticorpos
- Lanier, L.L., and Phillips, J.H.: Evidence for three types of human cytotoxic lymphocyte. *Immunol. Today* 1986, **7**:132.
- Leibson, P.J.: Signal transduction during natural killer cell activation: inside the mind of a killer. *Immunity* 1997, **6**:655–661.
- Sulica, A., Morel, P., Metes, D., and Herberman, R.B.: Ig-binding receptors on human NK cells as effector and regulatory surface molecules. *Int. Rev. Immunol.* 2001, **20**:371–414.
- Takai, T.: Multiple loss of effector cell functions in FcR γ -deficient mice. *Int. Rev. Immunol.* 1996, **13**:369–381.
- 9-24 Mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados ligam o anticorpo IgE via receptor Fc ϵ de alta afinidade
- Beaven, M.A., and Metzger, H.: Signal transduction by Fc receptors: the Fc ϵ RI case. *Immunol. Today* 1993, **14**:222–226.
- Kalesnikoff, J., Huber, M., Lam, V., Damen, J.E., Zhang, J., Siraganian, R.P., and Krystal, G.: Monomeric IgE stimulates signaling pathways in mast cells that lead to cytokine production and cell survival. *Immunity* 2001, **14**:801–811.
- Sutton, B.J., and Gould, H.J.: The human IgE network. *Nature* 1993, **366**:421–428.
- 9-25 A ativação de células acessórias mediada por IgE tem um importante papel na resistência à infecção parasitária
- Capron, A., and Dessaint, J.P.: Immunologic aspects of schistosomiasis. *Annu. Rev. Med.* 1992, **43**:209–218.
- Capron, A., Riveau, G., Capron, M., and Trottein, F.: Schistosomes: the road from host-parasite interactions to vaccines in clinical trials. *Trends Parasitol.* 2005, **21**:143–149.
- Grencis, R.K.: Th2-mediated host protective immunity to intestinal nematode infections. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1997, **352**:1377–1384.
- Grencis, R.K., Else, K.J., Huntley, J.F., and Nishikawa, S.I.: The in vivo role of stem cell factor (c-kit ligand) on mastocytosis and host protective immunity to the intestinal nematode *Trichinella spiralis* in mice. *Parasite Immunol.* 1993, **15**:55–59.
- Kasugai, T., Tei, H., Okada, M., Hirota, S., Morimoto, M., Yamada, M., Nakama, A., Arizono, N., and Kitamura, Y.: Infection with *Nippostrongylus brasiliensis* induces invasion of mast cell precursors from peripheral blood to small intestine. *Blood* 1995, **85**:1334–1340.
- Ushio, H., Watanabe, N., Kiso, Y., Higuchi, S., and Matsuda, H.: Protective immunity and mast cell and eosinophil responses in mice infested with larval *Haemaphysalis longicornis* ticks. *Parasite Immunol.* 1993, **15**:209–214.

Dinâmica da Imunidade Adaptativa

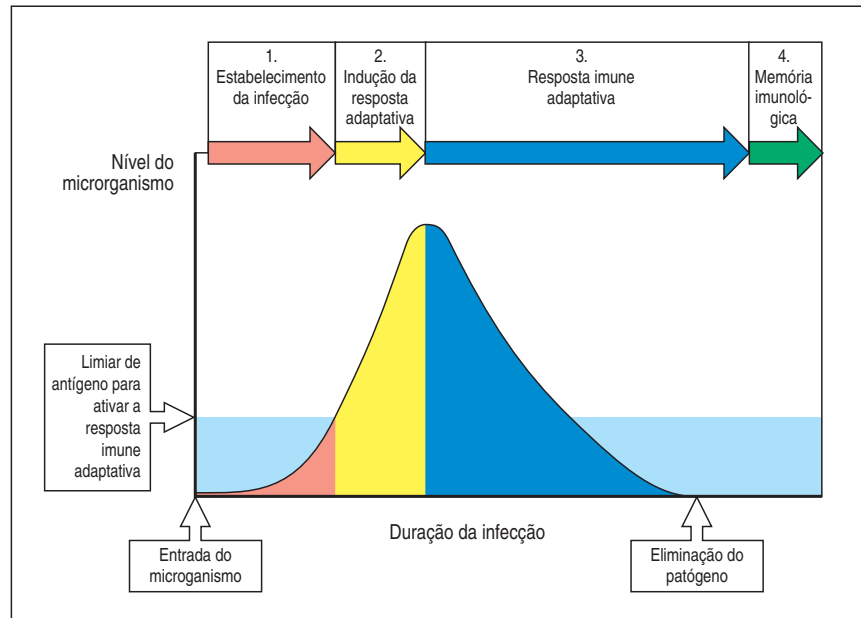
10

Ao longo deste livro, examinamos os mecanismos individuais pelos quais as respostas imunes – inata e adaptativa – atuam para proteger o hospedeiro contra microrganismos invasores. Neste capítulo, consideraremos como as células e as moléculas do sistema imunológico trabalham como um sistema defensivo integrado para eliminar ou controlar o agente infeccioso, bem como o sistema imune adaptativo proporciona a imunidade protetora persistente. Este é o primeiro, entre vários capítulos, nos quais examinaremos o papel do sistema imunológico como um todo na saúde e na doença. Nos capítulos subsequentes, veremos como ocorrem falhas na defesa imune e respostas indesejáveis, e como a resposta imune pode ser manipulada para beneficiar o indivíduo.

No Capítulo 2, vimos como a imunidade inata está envolvida nas fases iniciais da infecção. Entretanto, os patógenos desenvolveram estratégias que permitiram, pelo menos em algumas ocasiões, que se esquivassem ou dominassem os mecanismos da defesa imune inata, estabelecendo um foco infeccioso a partir de onde eles podem se disseminar. Nessas circunstâncias, a resposta imune inata prepara o terreno para a indução de uma resposta imune adaptativa. Na **resposta imune primária**, que ocorre quando um patógeno é encontrado pela primeira vez, vários dias são necessários para a expansão clonal e diferenciação dos linfócitos virgens em células T efectoras e células B secretoras de anticorpos, como descrito nos Capítulos 8 e 9. Na maioria dos casos, essas células têm como objetivo a eliminação do patógeno (Figura 10.1).

Durante esse período, a **memória imunológica** específica é estabelecida. Isso assegura uma rápida reindução de anticorpos específicos aos antígenos e de células T efectoras nos encontros subsequentes com o mesmo patógeno, proporcionando uma proteção duradoura contra a reinfecção. A memória imunológica será discutida na parte final deste capítulo. As respostas da memória diferem em relação às repostas primárias. Discutiremos as razões disto, e o que se sabe sobre como é mantida a memória imunológica.

Figura 10.1 O curso de uma típica infecção aguda que é eliminada por uma reação imune adaptativa. 1. O nível do agente infeccioso aumenta à medida que o patógeno se replica. 2. Quando a quantidade de patógeno excede a dose limiar de antígeno necessário a uma resposta adaptativa, a resposta é iniciada; o patógeno continua a crescer, impedido apenas pelas respostas do sistema imune inato. Nesse estágio, a memória imunológica também começa a ser induzida. 3. Após 4-7 dias, as células efetoras e as moléculas da resposta adaptativa começam a eliminar a infecção. 4. Quando a infecção é eliminada e a dose de antígeno cai abaixo do limiar de resposta, a resposta cessa, mas os anticorpos, as células efetoras residuais e também a memória imunológica garantem proteção duradoura contra a reinfecção na maioria dos casos.



O curso da resposta imune à infecção

A resposta imune é um processo dinâmico, no qual sua natureza e intensidade mudam todo o tempo. Ela inicia com uma resposta da imunidade inata relativamente inespecífica e se torna mais direcionada ao patógeno e mais poderosa com o início da resposta imune adaptativa que rapidamente se desenvolve. Nesta parte do capítulo, veremos como as diferentes fases da resposta imune são orquestradas no espaço e no tempo, como a resposta se desenvolve e como mudanças em moléculas de superfície celular especializadas e quimiocinas guiam os linfócitos aos locais apropriados de ação nos diferentes estágios.

A imunidade inata é um pré-requisito essencial para a resposta imune primária adaptativa, porque as moléculas coestimuladoras, que são induzidas nas células do sistema imune inato durante sua interação com os microrganismos, são essenciais à ativação dos linfócitos antígeno-específicos (ver Capítulo 8). Células do sistema imune inato passam outros importantes sinais secretando citocinas que influenciam as características da resposta adaptativa ao tipo de patógeno encontrado. Para isto acontecer, células de diferentes locais se comprometem a coordenar a ativação específica de células T e B virgens, e a migração de células a locais específicos nos tecidos linfoides é, portanto, crítico para a coordenação da resposta adaptativa.

10-1 O processo infeccioso pode ser dividido em várias fases distintas

O processo infeccioso pode ser desdobrado em etapas (ver Figura 2.6), mas no Capítulo 2 consideramos somente as respostas da imunidade inata. Aqui, retornaremos às várias etapas da infecção, mas iremos agora integrar a resposta imune adaptativa no cenário.

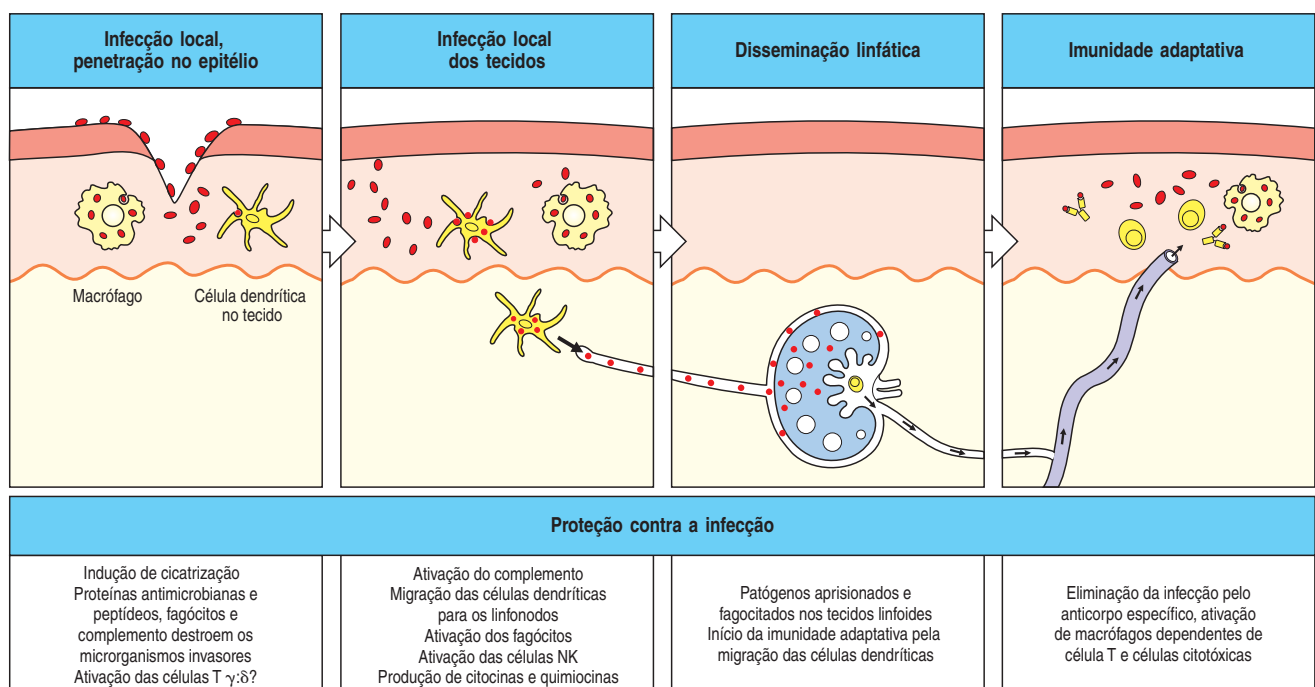
Na primeira etapa de uma infecção por um patógeno, um novo hospedeiro é exposto a partículas infecciosas disseminadas por um indivíduo infectado ou presente no ambiente. O número, a via, o modo de transmissão e a estabilidade de um agente infeccioso fora do hospedeiro determinam sua infectividade.

Alguns patógenos, como o antraz, são espalhados por esporos que são altamente resistentes ao calor e ao ressecamento, ao passo que outros, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), são disseminados apenas pela troca de fluidos corporais ou tecidos, pois são incapazes de sobreviver como agentes infecciosos fora do organismo.

O primeiro contato com um novo hospedeiro ocorre através das superfícies epiteliais, que pode ser a pele, ou as superfícies mucosas internas dos tratos respiratório, gastrointestinal ou geniturinário. Como a maioria dos patógenos entra no organismo através das superfícies mucosas, as respostas imunes que ocorrem neste compartimento especializado do sistema imune são de grande importância e são consideradas em detalhe no Capítulo 11. Após estabelecer contato, um agente infeccioso deve estabelecer um foco de infecção. Isso envolve a adesão à superfície epitelial e sua colonização, ou penetração para replicar nos tecidos (Figura 10.2, primeiro quadro). As feridas e as picadas de insetos que danificam a barreira epitelial possibilitam que alguns patógenos atravessem a pele. Muitos microrganismos são repelidos ou mantidos em cheque neste estágio pela imunidade inata através de uma série de receptores codificados por genes não-rearranjados que discriminam entre superfícies autólogas e microbianas estranhas, ou entre células normais e infectadas (ver Capítulo 2). Estas respostas não são tão eficazes quanto as respostas imunes adaptativas, que se revelam extremamente poderosas, uma vez que são antígeno-específicas e tem o patógeno como alvo. Contudo, as respostas inatas podem evitar que uma infecção se estabeleça, ou, se isso falhar, conter e evitar que o patógeno se espalhe pela corrente sanguínea enquanto o organismo desenvolve uma resposta imune adaptativa.

Somente quando um microrganismo estabelece um foco infeccioso é que ocorre a doença no hospedeiro. Com a exceção das infecções pulmonares, nas quais a infecção primária pode constituir uma ameaça séria à vida do paciente, pouco dano será causado, a não ser que o agente seja capaz de disseminar-se a partir do local da infecção original ou possa secretar toxinas capazes de se espalharem para outras partes do corpo. Os patógenos extracelulares se disseminam por extensão direta do foco infeccioso, por vasos linfáticos ou sanguíneos. Em geral, a disseminação pela corrente circulatória ocorre apenas após o sistema

Figura 10.2 As infecções e as respostas contra elas podem ser divididas em uma série de estágios. Esses estão ilustrados aqui como um microrganismo infeccioso (em vermelho) penetrando através de um epitélio. O microrganismo deve primeiro aderir às células epiteliais e, então, atravessar o epitélio. Uma resposta local não-adaptativa ajuda a conter a infecção e direciona o antígeno aos linfonodos locais, levando a uma resposta adaptativa e à eliminação da infecção. O papel das células $T \gamma\delta$ é incerto, como indicado pelo ponto de interrogação.



linfático ter sido dominado pela carga infecciosa. Os patógenos intracelulares obrigatórios devem disseminar-se de célula para célula, seja pelo contato direto de uma célula com outra, seja por sua liberação nos fluidos extracelulares e reinfeção, tanto de células adjacentes quanto distantes. Ao contrário, algumas bactérias que causam gastroenterites exercem seus efeitos sem se disseminarem para os tecidos. Elas estabelecem um foco infeccioso na superfície epitelial no lúmen do intestino e não causam uma patologia direta, mas secretam toxinas que causam dano *in situ* ou após atravessarem a barreira epitelial e entrarem na circulação sanguínea.

A maioria dos agentes infecciosos apresentam um grau significativo de especificidade ao hospedeiro, causando doença em apenas uma ou algumas espécies relacionadas. Não se sabe, com certeza, o que determina essa especificidade, mas a necessidade de fixação a uma superfície celular é um fator crítico. Assim como outras interações entre as células do hospedeiro são também comumente requeridas para a replicação, a maioria dos patógenos tem um alcance limitado. O mecanismo molecular de especificidade do hospedeiro compreende uma área do conhecimento conhecida como patogênese molecular que extrapola o objetivo deste livro.

A imunidade adaptativa é desencadeada quando uma infecção escapa ou domina os mecanismos da defesa inata e gera quantidades perceptíveis de antígeno (ver Figura 10.1). As respostas imunes adaptativas são depois iniciadas no tecido linfóide local, em resposta aos antígenos apresentados por células dendríticas ativadas durante o curso da resposta imune inata (Figura 10.2, segundo e terceiro quadros). As células T antígeno-específicas e células B secretoras de anticorpos são produzidas por expansão clonal e diferenciação por vários dias, como descrito em maiores detalhes nos Capítulos 8 e 9. Durante este período, a resposta induzida pela imunidade inata, como as respostas na fase aguda de produção de interferon (ver Seções 2-28 e 2-29), continuam a funcionar. Eventualmente, as células T antígeno-específicas e anticorpos são liberados na circulação e recrutados aos locais de infecção (Figura 10.2, último quadro). A cura envolve a eliminação das partículas infecciosas extracelulares pelos anticorpos, e os resíduos intracelulares da infecção são eliminados pela ação das células T efectoras.

Após muitos casos de infecção, há pouco ou nenhum dano residual após uma resposta primária eficaz. Em outros, porém, a infecção ou a resposta contra a mesma pode determinar importante lesão tecidual. Além disso, alguns patógenos, como o citomegalovírus ou o *Mycobacterium tuberculosis*, são contidos, mas não eliminados completamente, podendo permanecer na forma latente. Se a resposta imune adaptativa é enfraquecida posteriormente, como na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), essas doenças reaparecem como infecções sistêmicas virulentas. Iremos nos deter nas estratégias usadas por certos patógenos para escapar ou subverter a imunidade adaptativa e estabelecer uma infecção persistente ou crônica na primeira parte do Capítulo 12. Além de eliminar o agente infeccioso, uma resposta adaptativa eficaz deve prevenir a reinfeção. Para alguns agentes, essa proteção é essencialmente absoluta, ao passo que para outros, a reinfeção é reduzida ou atenuada na reexposição.

Não se sabe como muitas infecções são tratadas unicamente por mecanismos não-adaptativos da imunidade inata, porque tais infecções são eliminadas precocemente e produzem poucos sintomas ou patologias. Deficiências que ocorrem naturalmente nas defesas não-adaptativas são raras, então raramente será possível estudar suas consequências. A imunidade inata parece, contudo, ser essencial para a defesa efetiva do hospedeiro, como evidenciado pela progressão da infecção em camundongos, nos quais há a falta de componentes da imunidade inata, mas os quais têm um sistema imune adaptativo intacto (Figura 10.3). A imunidade adaptativa é também essencial, como evidenciado pelas síndromes de imunodeficiência associadas a defeitos em vários componentes da resposta imune adaptativa.

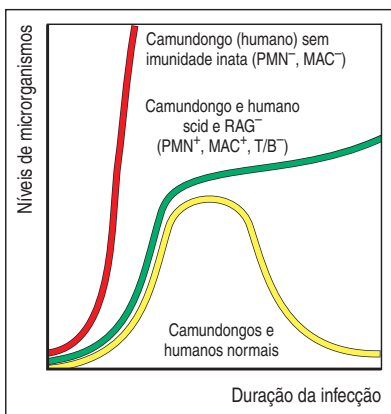


Figura 10.3 A evolução temporal da infecção em camundongos e humanos normais e imunodeficientes. A curva vermelha mostra o rápido crescimento de microrganismos na ausência da imunidade inata, quando macrófagos (MAC) e leucócitos polimorfonucleares (PMN) estão ausentes. A curva verde mostra o curso da infecção em camundongos e humanos que possuem imunidade inata, mas não têm células T nem B e, portanto, não possuem imunidade adaptativa. A curva amarela mostra o curso normal de uma infecção em camundongos ou humanos imunocompetentes.

10-2 As respostas inespecíficas da imunidade inata são necessárias ao início de uma resposta adaptativa

O estabelecimento de um foco infeccioso nos tecidos e a resposta do sistema imune inato a essa infecção produzem mudanças no local. Muitas dessas mudanças foram descritas nos capítulos anteriores, mas os revisaremos brevemente para fornecer uma estrutura coerente para a indução da resposta adaptativa.

A primeira ocorrência durante uma infecção bacteriana é a inflamação do tecido infectado. Isso é decorrente, inicialmente, da ativação de macrófagos residentes por componentes bacterianos, como os lipopolissacarídeos (LPS) atuando por meio de receptores semelhantes ao Toll dos macrófagos (TLRs). As citocinas e as quimiocinas secretadas pelos macrófagos ativados, principalmente o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), induzem inúmeras mudanças nas células endoteliais dos capilares sanguíneos das redondezas – um processo chamado de ativação das células endoteliais. A inflamação pode também resultar da ativação do complemento, devido à produção de anafilatoxinas, como C3a e C5a, as quais são capazes de ativar o endotélio vascular. Em uma infecção primária, o complemento é ativado principalmente pelas vias alternativas e da MBL (ver Figura 2.25).

A ativação do endotélio vascular causa a liberação dos corpos de Weibel-Palade pelas células endoteliais que expressam a célula de adesão celular selectina-P em sua superfície (ver Seção 2-25). A ativação também induz a síntese e a tradução do RNA que codifica a selectina-E, a qual também é expressa na superfície das células endoteliais. Essas duas selectinas causam a aderência e o rolamento de um grande número de leucócitos na superfície das células endoteliais, como os leucócitos polimorfonucleares, os neutrófilos e os monócitos. As citocinas também induzem a produção de moléculas de adesão ICAM-1 nas células endoteliais. Ao unirem-se às moléculas de adesão, como LFA-I, nos neutrófilos e monócitos, as ICAM-1 fortalecem a interação com as células endoteliais e auxiliam a penetração de um grande número de neutrófilos e monócitos no tecido infectado, formando um foco inflamatório (ver Figura 2.49). Quando os monócitos maturam em macrófagos e se tornam ativados, mais e mais células inflamatórias são atraídas ao tecido infectado, mantendo e reforçando a resposta inflamatória. A resposta inflamatória é interpretada como sinalizadora da presença de uma infecção para as células endoteliais, mas a resposta ainda é inespecífica para os antígenos do patógeno.

O segundo efeito crucial da infecção é a ativação de potenciais células apresentadoras de antígeno profissionais, as células dendríticas, que se localizam na maioria dos tecidos, como descrito nas Seções 8-4 e 8-6. As células dendríticas capturam o antígeno no tecido infectado e, como os macrófagos, são ativadas por meio de receptores imunes inatos que respondem aos constituintes comuns dos patógenos como TLRs (Seção 2-7) e proteínas NOD (Seção 2-9). As células dendríticas ativadas aumentam sua síntese de moléculas do MHC de classe II e, principalmente, iniciam a expressão de moléculas coestimuladoras B7.1 e B7.2 em sua superfície. Como descrito no Capítulo 8, essas células apresentadoras de antígeno são retiradas do tecido infectado pela linfa, juntamente com sua carga de antígenos, entrando nos órgãos linfoides secundários, nos quais iniciarão a resposta imune adaptativa. Elas chegam em grande número aos linfonodos drenantes, ou a outros tecidos linfoides próximos, atraídas pelas quimiocinas CCL19, CCL20 e CCL21, que são produzidas pelo estroma do linfonodo e pelas células do endotélio vascular.

Uma vez que as células dendríticas chegam aos linfonodos, elas parecem ter atingido seu destino final. Eventualmente, elas morrem nesses tecidos, mas antes disso atuam na ativação dos linfócitos T virgens antígeno-específicos. Os linfócitos virgens estão passando continuamente pelos linfonodos, deixando o sangue através da parede das vênulas endoteliais altas (ver Figura 8.8). Aque-

As células T virgens que são capazes de reconhecer o antígeno na superfície das células dendríticas são ativadas a se dividirem e a maturarem em células efetoras que retornarão à circulação. Quando há uma infecção localizada, as mudanças induzidas nas vênulas da vizinhança pela inflamação induzem essas células T efetoras a deixarem os vasos sanguíneos e migrarem para os locais da infecção.

Assim, a liberação localizada de citocinas e quimiocinas nos sítios de infecção tem consequências de grande efeito. As mudanças induzidas na parede dos vasos sanguíneos, além de recrutarem neutrófilos e macrófagos, também permitem que linfócitos T efetores recém-ativados entrem no tecido infectado.

10-3 As citocinas produzidas nas fases iniciais da infecção influenciam a diferenciação das subpopulações de células T CD4 em T_H17

A diferenciação das células T CD4 virgens nas distintas populações de células T efetoras CD4 – T_H17 , T_H1 e T_H2 , ou subpopulações reguladoras (ver Capítulo 8) – ocorre durante a progressão de uma infecção e depende dos efeitos da infecção nas células apresentadoras de antígeno. As condições criadas pelas células dendríticas durante o contato inicial das células T com seus antígenos têm impacto no resultado da resposta imune adaptativa, determinando a quantidade relativa de diferentes tipos de células T produzidas. Ao contrário, as subpopulações das células T geradas influenciam a extensão da ativação do macrófago e qual será a predominância das populações de anticorpos.

Os mecanismos celular e transcricional que controlam essa decisão de diferenciação nas células T CD4 têm sido mais bem definidos ultimamente e foram introduzidos no Capítulo 8. Sabe-se que as citocinas presentes na fase inicial de ativação das células T CD4 influenciam enormemente suas subseqüentes diferenciações.

A primeira subpopulação de células T efetoras a ser gerada em resposta à infecção é frequentemente as células T_H17 . Uma vez encontrado o patógeno, a primeira resposta da célula dendrítica é sintetizar IL-6 e TGF- β . Na ausência de IL-4, INF- γ , ou IL-12, estas duas citocinas induzem as células T virgens a diferenciarem-se em células T_H17 , e não em células T_H1 ou T_H2 (Figura 10.4, quadros à direita). As células T_H17 deixam o nódulo linfático e migram para pontos infecciosos distantes. Nesses locais, elas encontram os antígenos dos patógenos e são estimuladas a sintetizarem e a liberarem citocinas, que incluem vários membros da família IL-17, como IL-17A e IL-17E (também conhecida como IL-25). O receptor para IL-17 é expresso unicamente em células como os fibroblastos, as células epiteliais e os queratinócitos. A interleucina IL-17 induz estas células a secretarem várias citocinas, incluindo a IL-6, as quimiocinas CXCL8 e CXCL2 e os fatores hematopoiéticos, como o fator estimulador de colônia de granulócito (G-CSF) e o fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF). Essas quimiocinas podem agir diretamente para recrutar neutrófilos, ao passo que a ação de G-CSF e de GM-CSF fornece a informação à medula óssea para aumentar a produção de neutrófilos e macrófagos. Essas citocinas podem também alterar o local de diferenciação dos monócitos para os macrófagos, mas isto não foi confirmado, especialmente no que diz respeito às células T_H17 .

Assim, uma importante ação da interleucina IL-17 nos locais de infecção é induzir células locais a secretarem citocinas e quimiocinas que atraem neutrófilos. As células T_H17 também produzem IL-22, citocina relacionada à IL-10. A interleucina IL-22 age cooperativamente com IL-17 para induzir a expressão de peptídeos antimicrobianos, como as defensinas- β , através de queratinócitos da epiderme. Desta maneira, a presença de células T_H17 patógeno-específicas atua como um eficiente amplificador de uma resposta inflamatória aguda pelo sistema imune inato nos locais recém-infectados. As células T CD4 que adquirem o fenótipo das células T_H17 não são unicamente as células que podem produzir

IL-17 em resposta a infecções. As células T CD8 também têm mostrado serem capazes de produzir IL-17.

A citocina também influencia o sistema imune, ao preveni-lo de produzir respostas inapropriadas aos próprios antígenos ou organismos comensais, organismos esses que normalmente habitam o organismo. Mesmo na ausência de infecção, as células dendríticas capturam os antígenos próprios e os antígenos externos e eventualmente os carregam para os tecidos linfoides secundários, onde eles podem encontrar células T virgens antígeno-específicas. Os mecanismos regulatórios previnem que o sistema imune forme uma resposta adaptativa errônea em tais circunstâncias. Os sinais pró-inflamatórios usuais não estão presentes, e as células dendríticas não são ativadas; ao invés disso, eles parecem ativamente gerar tolerância aos antígenos das células T encontradas (Figura 10.4, quadros à esquerda). Estas células dendríticas produzem a citocina TGF- β , e não as outras citocinas que afetam a diferenciação das células T CD4. A citocina TGF- β por si só inibe a proliferação e a diferenciação de células T_H17, T_H1 e T_H2, e, quando a célula T CD4 encontra seu peptídeo:MHC cognato na presença de TGF- β , ele adquire o fenótipo de uma célula T reguladora, e isso pode inibir a ativação de outras células T. As células T reguladoras induzidas desta maneira, fora dos órgãos centrais linfoides, são chamadas de células adaptativas reguladoras e algumas expressam o fator transcricional FoxP3 (ver Seção 8-20). As células reguladoras, na teoria, não devem ser específicas para os antígenos dos patógenos – os quais ainda não foram encontrados –, mas devem ser específicas aos seus próprios antígenos ou peptídeos de organismos comensais. Outra célula T reguladora que expressa FoxP3 parece adquirir seu fenótipo regulatório no timo, e isso é chamado de célula T reguladora natural (ver Seção 7-18).

Os caminhos recíprocos para o desenvolvimento das células T_H17 e das células T reguladoras parecem ser usados em um sistema evolucionário antigo de ativação e de inativação, porque proteínas similares a TGF- β e IL-17 estão presentes em invertebrados que possuem sistema imune intestinal primitivo. Isso pode sugerir que a dicotomia entre as células T_H17 e as células T reguladoras é amplamente relacionado à manutenção do balanço linfocítico nos tecidos expostos a um grande número de patógenos potenciais, como nas mucosas do intestino e do pulmão, onde a rápida resposta à infecção é crítica. Por exemplo, a interleucina IL-17 produzindo células T tem importante papel nos camundongos na resistência a infecções no pulmão por bactérias Gram-negativas, como *Klebsiella pneumoniae*. Os camundongos com ausência do receptor IL-17 são significativamente mais suscetíveis a infecções no pulmão por este patógeno comparados aos camundongos normais, e eles demonstram diminuição na produção de G-CSF e de CXCL2 e menor recrutamento de neutrófilos nos pulmões infectados. As células T_H17 também promovem resistência no intestino ao nematoide *Nippostrongylus brasiliensis*. Este efeito parece dever-se à indução ou recrutamento de uma população de leucócitos não-T e não-B por IL-17E, talvez similarmente aos basófilos que secretam as citocinas T_H2 IL-4, IL-5 e IL-13. Essas citocinas, particularmente a IL-13, promovem resistência a *N. brasiliensis*, devido, por exemplo, à indução da sua expulsão do intestino através do aumento da produção de muco (ver Capítulo 11).

10-4 As citocinas produzidas nas fases finais de uma infecção influenciam a diferenciação das células T CD4 em células T_H1 ou T_H2

As células T_H1 e T_H2 foram as primeiras subpopulações de células CD4 efectoras a serem identificadas e analisadas. Contudo, como vimos, elas não são as primeiras a serem geradas em resposta aos patógenos. As respostas T_H1 e T_H2 altamente polarizadas surgem durante prolongada ou crônica infecção, quando a completa remoção do patógeno requer a atividade dos fatores especializados dessas subpopulações de células T. Conforme a resposta imune progride, a produção de TGF- β

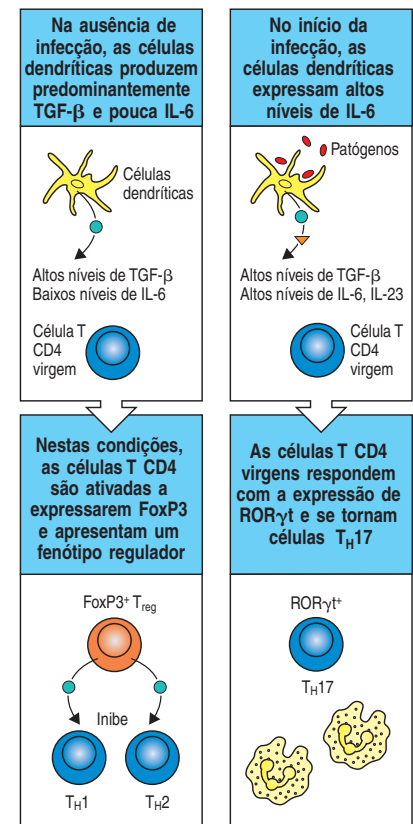


Figura 10.4 No início da infecção, a diferenciação das células T CD4 virgens muda de um programa regulador para um programa T_H17. O balanço entre a produção de TGF- β e de IL-6 induz tanto o fator de transcrição FoxP3, que é característico das células T reguladoras, como o ROR γ t (membro "órfão" da família de receptores nucleares), característico das células T_H17. Na ausência de infecção, a produção do TGF- β pelas células dendríticas predomina, e a produção da IL-6 é baixa. Nestas condições, as células T que encontraram seus antígenos cognatos serão induzidas a expressarem FoxP3 e adquirir, predominantemente, um fenótipo regulador, ao passo que aquelas que não encontraram seu antígeno permanecem virgens. Durante o início da infecção, as células dendríticas começam a produzir IL-6 antes da produção de outras citocinas como a IL-12; sob estas condições, as células T virgens começam a expressar ROR γ t e se tornam T_H17. As citocinas IL-17 e IL-17F, produzidas por esta subpopulação de células T, induz as células, como as epiteliais, a secretarem quimiocinas que atraem células inflamatórias, como neutrófilos.

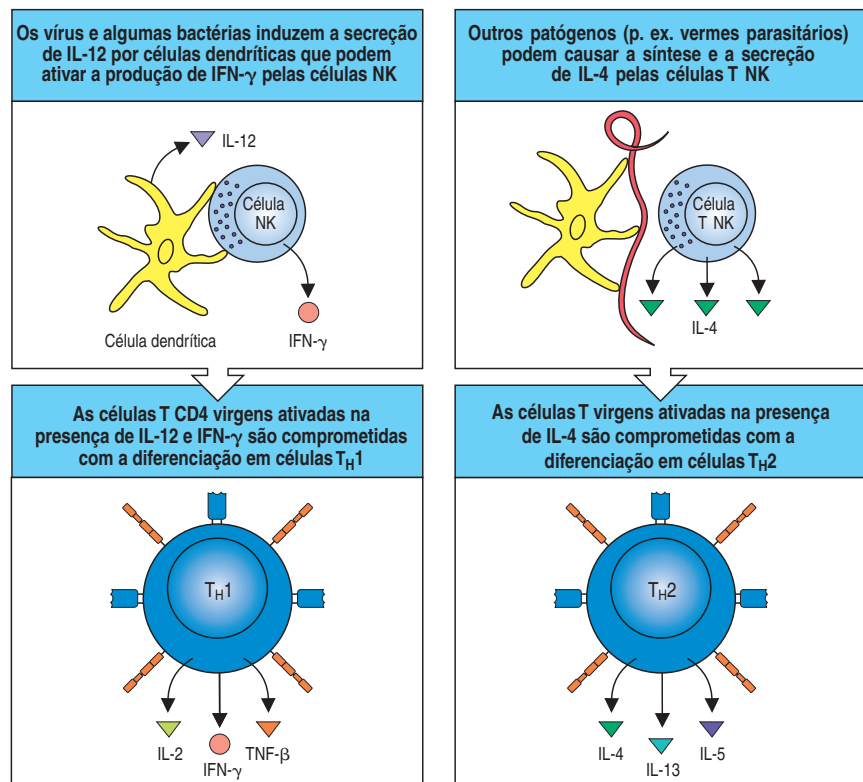
e IL-6 pelas células dendríticas parece declinar, predominando a indução de células T virgens em T_H1 e T_H2 pelas citocinas.

As respostas T_H1 tendem a ser induzidas por vírus, bactérias e protozoários que podem viver dentro das vesículas intracelulares do macrófago. No caso de viroses a resposta, T_H1 é geralmente envolvida ao auxiliar na ativação de células T CD8 citotóxicas que reconhecerão as células infectadas pelo vírus e as destruirão (ver Capítulo 8). As células T_H1 também podem induzir a produção de algumas subpopulações de anticorpos IgG, que podem neutralizar as partículas virais no sangue e em fluidos extracelulares. No caso de micobactérias e protozoários, como *Leishmania* e *Toxoplasma*, o papel das células T_H1 é o de ativar os macrófagos a um grau que destruirá os invasores.

Experimentos *in vitro* mostraram que as células T CD4 virgens inicialmente estimuladas em presença de IL-12 e de IFN- γ tendem a desenvolver-se em células T_H1 (Figura 10.5, quadro à esquerda). Em parte porque esta citocina induz ou ativa fatores de transcrição, levando ao desenvolvimento de células T_H1 , e em parte o IFN- γ inibe a proliferação das células T_H2 , como descrito no Capítulo 8. As células NK e CD8 são também ativadas em resposta à infecção por vírus e alguns outros patógenos, como discutido nos Capítulos 2 e 8, e ambas produzem IFN- γ em abundância. As células dendríticas e os macrófagos produzem IL-12. Assim, a resposta das células T CD4 nestas infecções tende eventualmente a ser dominada pelas células T_H1 .

Dentre os sinais que estimulam as células dendríticas a liberarem IL-12 se encontram as quimiocinas CCL3, CCL4 e CCL5. Estas são produzidas por diferentes tipos de células ativadas, incluindo macrófagos, células dendríticas e células endoteliais. Essas quimiocinas se ligam aos receptores CCR5 e CCR1 nas células dendríticas, promovendo a produção de IL-12, e atraem as células T_H1 , que também expressam esses receptores. A produção de IL-12 por células dendríticas também é estimulada por IFN- γ e pela prostaglandina E2, derivados dos sítios de

Figura 10.5 A diferenciação de células T CD4 virgens em diferentes subpopulações de células T efectoras é influenciada por citocinas induzidas pelo patógeno. Quadros à esquerda: muitos patógenos, especialmente bactérias intracelulares e vírus, ativam células dendríticas e células NK para que produzam IL-12 e IFN- γ . Estas citocinas levam à proliferação de células T CD4 e sua diferenciação em células T_H1 . As células NK podem ser induzidas por certos estímulos e adjuvantes a migrarem para os linfonodos, onde estas podem produzir as respostas T_H1 . Quadros à direita: IL-4, que pode ser produzida por várias células, é gerada em resposta a vermes parasitários e outros patógenos e atua sobre as células T CD4 em proliferação, causando sua transformação em células T_H2 . A célula T NK é mostrada aqui como uma fonte de IL-4, mas esta célula não é a única de IL-4 que pode promover a resposta T_H2 (ver o texto). Os mecanismos pelos quais essas citocinas induzem a diferenciação seletiva de células T CD4 é discutido na Seção 8-19 e na Figura 8.29. A indução seletiva dos fatores de transcrição, induzidos pela ligação de citocinas aos seus receptores, leva à ativação desses dois tipos distintos.



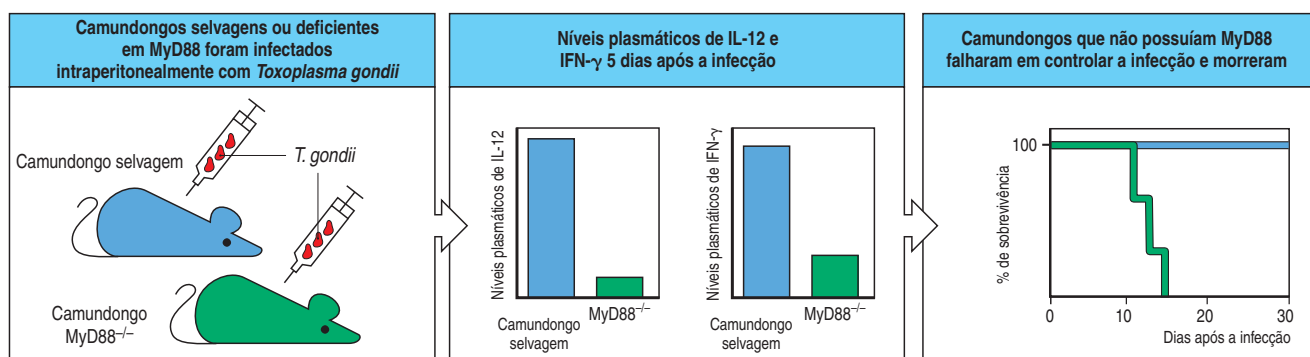
inflamação, ou ainda pela ligação a receptores do tipo Toll (TLRs) na superfície das células dendríticas por ligantes bacterianos, como o LPS.

A importância da ligação dos receptores do tipo Toll (TLRs) no direcionamento das células dendríticas a produzirem IL-12 foi demonstrada em camundongos sem o fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88) que é um componente de uma cascata intracelular de sinalização ativada pela ligação de alguns receptores do tipo Toll (TLRs) (ver Seção 6-27). Os camundongos deficientes em MyD88 não sobrevivem ao desafio com *Toxoplasma gondii* que normalmente induz uma forte resposta T_H1 . As células dendríticas e outras células de animais deficientes em MyD88 falham em produzir IL-12 em resposta a antígenos parasitários e falham em montar uma resposta T_H1 (Figura 10.6).

O curso desenvolvido pelo patógeno na ativação das células T_H2 é menos conhecido e esta área é fonte de muitas pesquisas. Muito do que se sabe sobre como a imunidade inata controla a resposta da imunidade adaptativa se baseia nos patógenos que desencadeiam as respostas T_H1 . Esses patógenos ativam a produção de citocinas, como o IFN- γ e a IL-12, através da cascata de sinalização da rota TLR. Para a resposta T_H2 , os mecanismos que ligam a imunidade inata à regulação da resposta adaptativa T_H2 são menos claros e controversos. As células T CD4 virgens ativadas na presença da IL-4, especialmente quando a IL-6 também está presente, tendem a diferenciarem-se em células T_H2 (ver Figura 10.5, quadros à direita). Alguns patógenos, como os helmintos e outros parasitas extracelulares, coerentemente induzem o desenvolvimento de respostas T_H2 , e fazem isso de maneira a exigir a sinalização de IL-4 e o desenvolvimento da cascata de T_H2 descrito no Capítulo 8. Ainda não está claro, entretanto, como esses patógenos são percebidos inicialmente pelo sistema imune e estimulam sinais que induzem T_H2 .

A fonte de IL-4 que inicia a primeira resposta T_H2 também não está completamente elucidada. Uma vez diferenciada, as células T_H2 efectoras são a fonte de IL-4 que reforçam o desenvolvimento de mais células T_H2 (ver Seção 8-19), mas esta citocina pode ser produzida por outras células que não as células T, como as células T NK (ver Seção 2-34), e estas fontes podem contribuir com o início do desenvolvimento de T_H2 (ver Figura 10.5). Após estimulação, os mastócitos são também potentes produtores de IL-4 e podem migrar aos órgãos linfoides periféricos, fazendo destas possíveis candidatas à fonte inicial de IL-4. Outra evidência indica que alguns ligantes TLRs podem entregar sinais a células dendríticas que os levam a produzir citocinas que favorecem o desenvolvimento de T_H2 antes de T_H1 . As células dendríticas produzem mais a interleucina IL-10 e menos a IL-12 quando estimuladas por ligantes TLR-2, incluindo lipoproteínas bacterianas, peptidoglicanos e zimosan, um carboidrato derivado da parede celular de uma levedura, comparado a outros ligantes TLR. Esses ligantes podem, entretanto, favorecer o desenvolvimento de T_H2 . Finalmente, recentes evidências sugerem que as células dendríticas podem produzir ligantes para o receptor da proteína Notch ou células T, e que Notch sinaliza o aumento da produção de IL-4 através de células T virgens, novamente favorecendo o desenvolvimento de T_H2 .

Figura 10.6 A infecção pode induzir a polarização T_H1 por meio da sinalização por receptores do tipo Toll. A proteína adaptadora MyD88 é um componente-chave da sinalização por receptores do tipo Toll. Camundongos selvagens e camundongos deficientes em MyD88 foram infectados intraperitonealmente com o protozoário parasita *Toxoplasma gondii* (quadro à esquerda). Cinco dias após a infecção, os animais que não possuíam MyD88 mostraram uma redução severa na quantidade de IL-12 no plasma comparado com os animais selvagens (quadro central), e as células dendríticas do baço desses animais não produziram IL-12 quando estimuladas com antígenos de *T. gondii*. Os animais deficientes em MyD88 também falharam em produzir uma boa resposta de IFN- γ (quadro central) e uma resposta T_H1 à infecção, morrendo cerca de duas semanas após a infecção (quadro à direita). Em contraste, os animais selvagens produziram uma forte resposta T_H1 , com IL-12 e IFN- γ , controlaram a infecção e sobreviveram.



10-5 Os subgrupos distintos de células T podem regular o crescimento e as funções efetoras de outros subgrupos de células T

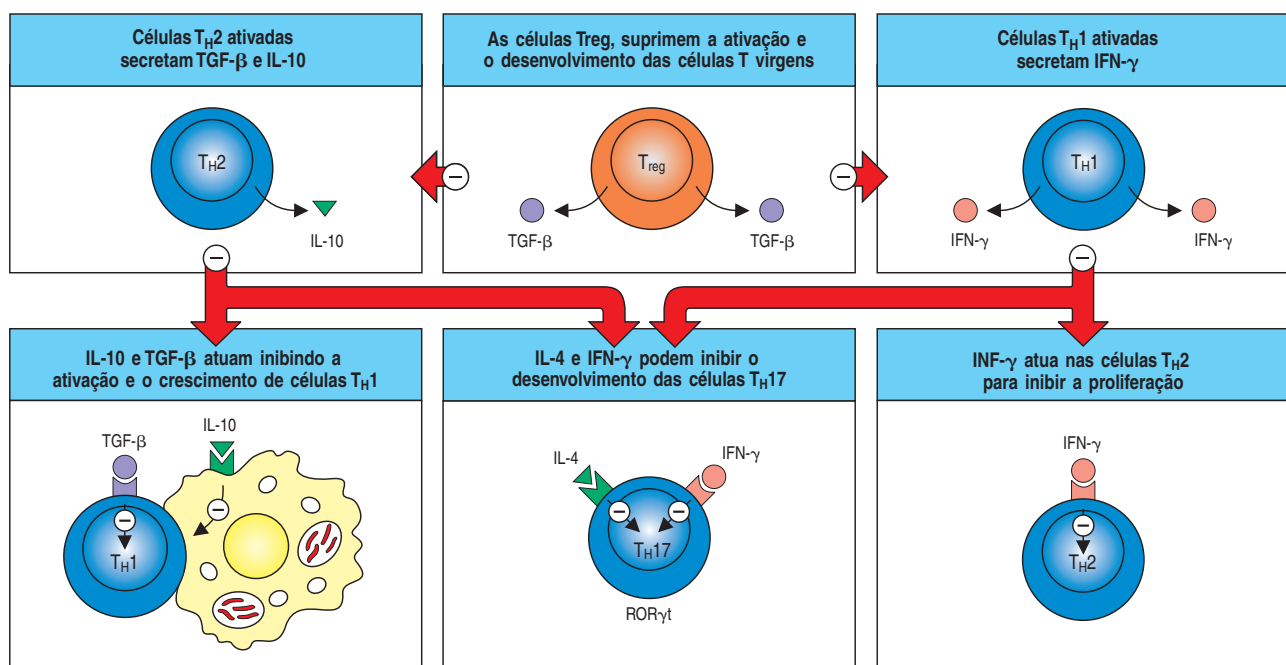
Os vários subgrupos de células T CD4 – T_{reg} , T_H17 , T_H1 e T_H2 – têm funções muito diferentes. As células T_{reg} mantêm a tolerância e limitam a imunopatologia, ao passo que as células T_H17 amplificam a inflamação aguda nos locais iniciais da inflamação. As células T_H1 são cruciais para a imunidade mediada por células devido aos fagócitos e também auxiliam na produção de anticorpos. As células T_H2 estão associadas a uma resposta que produz elevados níveis de anticorpos neutralizadores (IgG e IgA) ou IgE, e ativação de mastócitos. Esta resposta tardia promove a barreira imunológica contra muitos parasitas através do aumento da produção de muco nas superfícies epiteliais, criando, assim, uma barreira contra a sua colonização, e também promove sua expulsão do organismo.

Já vimos como as células T_H17 são induzidas pela presença de IL-6 e TGF- β na fase inicial da infecção (ver Seção 10-3). Entretanto, quando o INF- γ (tipicamente produzido por células T_H1) ou a IL-4 (tipicamente produzida por células T_H2) também estão presentes, a TGF- β e a IL-6 não geram de forma eficiente as células T_H17 , como parece que os sinais entregues pelo INF- γ e pela IL-4 podem dominar essas entregas através do TGF- β e da IL-6, e direcioná-los ao desenvolvimento de T_H1 ou T_H2 . Assim, como as células T_H1 ou T_H2 emergem e começam a produzir suas citocinas, a resposta inicial de T_H17 se torna inibida (Figura 10.7).

Há também uma regulação cruzada entre as células T_H1 e T_H2 . A IL-10, que é o produto das células T_H2 , pode inibir o desenvolvimento de células T_H1 pela supressão da produção de IL-12 pelas células dendríticas, ao passo que o INF- γ , produto das células T_H1 , pode prevenir a produção de células T_H2 (ver Figura 10.7). Se uma população particular de células T CD4 é primeira ou preferencialmente ativada em uma resposta, isso pode suprimir o desenvolvimento de outras populações. O desfecho é que certas respostas, especialmente respostas crônicas, são eventualmente dominadas pelas respostas T_H1 ou T_H2 , e uma vez que uma população se torne dominante, é difícil a mudança de resposta para outra população. Em muitas infecções, entretanto, há uma mistura nas respostas T_H1 e T_H2 .

A célula NK pertence a uma população de células T CD4 que pode regular o desenvolvimento de T_H1 versus T_H2 em direção a T_H2 (ver Figura 10.5). Muitas células T NK

Figura 10.7 Cada uma das duas subpopulações de células T CD4 produz citocinas que podem regular negativamente o desenvolvimento e a atividade efetora de outras subpopulações. Na ausência de infecção, em condições homeostáticas, o TGF- β produzido pelas células T_{reg} pode inibir a ativação de células T virgens, prevenindo, assim, o desenvolvimento das respostas T_H17 , T_H1 ou T_H2 (quadros superiores.). Conforme a resposta T_H17 vai se desenvolvendo, ocorre a diminuição das células T reguladoras e a quantidade de TGF- β . Uma vez que as células T_H1 e T_H2 emergem, suas citocinas inibem o desenvolvimento de T_H17 (quadros inferiores) e também há uma inibição cruzada entre as suas atividades. As células T_H2 produzem IL-10, que age nos macrófagos inibindo a ativação T_H1 , talvez por bloquear a síntese de IL-12 por macrófagos, e TGF- β , que age diretamente nas células T_H1 para inibir seu crescimento (quadros à esquerda). As células T_H1 produzem INF- γ , que bloqueia o crescimento de células T_H2 (quadros à direita). Esses efeitos permitem que qualquer subpopulação domine a resposta, inibindo a proliferação das células da outra subpopulação.



expressam CD4, mas algumas não possuem CD4 e CD8. Essas células expressam o marcador de superfície celular NK1.1 normalmente associado às células NK, mas possuem um receptor de células T $\alpha:\beta$ que utiliza uma cadeia invariante α restrita composta pelos segmentos gênicos $V_{\alpha}14-J_{\alpha}28$ em camundongos, ao passo que a cadeia α humana usa os segmentos gênicos equivalentes $V_{\alpha}24-J_{\alpha}18$. (ver Seção 5-19). O desenvolvimento das células T NK no timo não depende da expressão de moléculas do MHC e sim de moléculas do MHC de classe IB conhecidas como proteínas CD1 (ver Seção 5-19), que são expressas no timo e que se unem aos lipídeos próprios.

A expressão das proteínas CD1 nos tecidos fora do timo pode ser induzida pela infecção, e elas podem apresentar lipídeos microbianos às células T. Ao menos algumas células T reconhecem específicos antígenos glicolipídicos apresentados por CD1d. Em atividade, as células T NK secretam grande quantidade de IL-4 e do IFN- γ , e podem fornecer uma fonte inicial de citocinas que polarizam a resposta das células T, particularmente em direção às células T_H2 . As células T NK não são as únicas células T que reconhecem antígenos apresentados pelas moléculas CD1. A molécula CD1b apresenta um lipídeo bacteriano, o ácido micólico, às células T $\alpha:\beta$, e outras moléculas CD1 são reconhecidas pelas células T $\gamma:\delta$.

Os linfócitos matadores da imunidade inata – as células NK – podem contribuir no desenvolvimento de T_H1 (ver Figura 10.5). As células NK não são normalmente encontradas dentro dos linfonodos, mas quando injetados em camundongos com certos adjuvantes, ou com células dendríticas maduras, podem induzir seu recrutamento aos linfonodos através da expressão do receptor de quimiocinas CXC3 pelas células NK. Como se sabe que as células NK produzem grande quantidade de INF- γ e pequena de IL-4, elas podem atuar nos linfonodos durante a infecção, direcionando o desenvolvimento de células T_H1 .

A interação das citocinas na diferenciação das células T CD4, e de fato em toda a resposta imune, é importante em doenças humanas, como indicado em estudos em que o padrão de citocinas presente pode diferir em diferentes doenças e entre indivíduos com uma dada doença, mas assintomático. Os efeitos das citocinas na diferenciação das células T CD4 *in vivo* são difíceis de ser estudados em humanos; entretanto, a interação das citocinas é importante na doença humana. Porém, até o momento, essa interação tem sido explorada principalmente em certos modelos de camundongos, nos quais essas respostas polarizadas são mais fáceis de estudar.

Por exemplo, os camundongos BALB/c são geneticamente suscetíveis à infecção pelo parasita protozoário *Leishmania major*, que requer a resposta T_H1 para combatê-lo. Quando o camundongo é experimentalmente infectado, suas células T CD4 falham em diferenciar-se em células efectoras T_H1 ; em vez disso, elas fazem preferencialmente células T_H2 , que são incapazes de ativar os macrófagos para inibir o crescimento do parasita. Em contraste, os camundongos C57BL/6 respondem produzindo células T_H1 , que protegem o hospedeiro ativando os macrófagos infectados para matar a *L. major*. Essa diferença na resposta imune parece resultar de uma população de células de memória que são específicas de antígenos derivados do intestino, mas tem uma reação cruzada com o antígeno LACK (*Leishmania analog of the receptor of activated C kinase*), expresso pelo parasita. Por razões desconhecidas, essas células de memória produzem IL-4 no camundongo BALB/c, o que não ocorre no camundongo C57BL/6. No camundongo BALB/c, a IL-4 secretada por essas células durante a infecção por *Leishmania* leva uma nova célula T CD4 *Leishmania*-específica a se tornar célula T_H2 , o que ocasiona eventualmente a falha na eliminação do patógeno, e a morte. O desenvolvimento preferencial das células T_H2 , ao invés de T_H1 nos camundongos BALB/c, pode ser revertida se a IL-4 for bloqueada nos primeiros dias da infecção, ao injetar-se anticorpo anti-IL-4, mas este tratamento é ineficaz após passada uma semana ou mais de infecção, demonstrando a importância crucial da exposição inicial nas citocinas pelas células T virgens (Figura 10.8).

É possível que, em algumas vezes, as citocinas regulem o equilíbrio entre as células T_H1 e T_H2 , ao administrar-se as citocinas apropriadas. A IL-2 e o IFN- γ têm sido

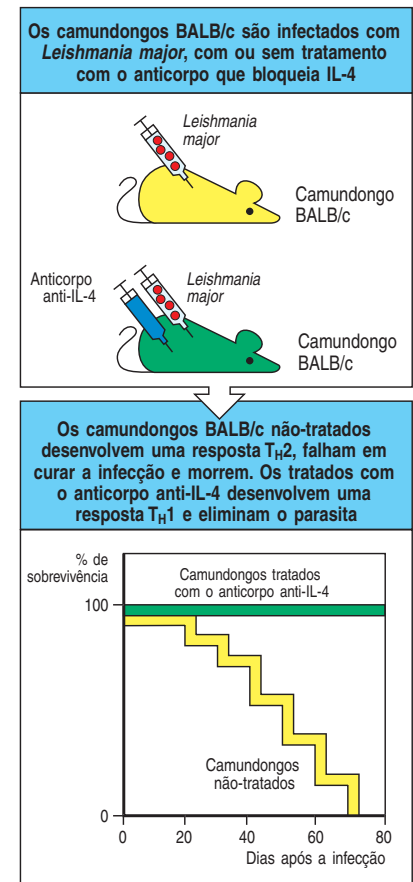


Figura 10.8 O desenvolvimento das subpopulações de CD4 pode ser manipulado alterando a ação das citocinas nos estágios iniciais da infecção. A eliminação da infecção provocada pelo protozoário intracelular *Leishmania major* requer a resposta T_H1 , porque é necessário que INF- γ ative os macrófagos que promovem a proteção. Os camundongos BALB/c são normalmente suscetíveis a *L. major*, porque eles geram a resposta T_H2 em relação ao patógeno. Isto ocorre pela produção da IL-4 durante o início da infecção, induzindo as células T à linhagem T_H2 (ver no texto). O tratamento do camundongo BALB/c com anticorpo neutralizante anti-IL-4 no início da infecção inibe esta IL-4 e previne a diversidade de células T virgens ao longo da linhagem T_H2 , e este camundongo desenvolve a protetora resposta T_H1 .

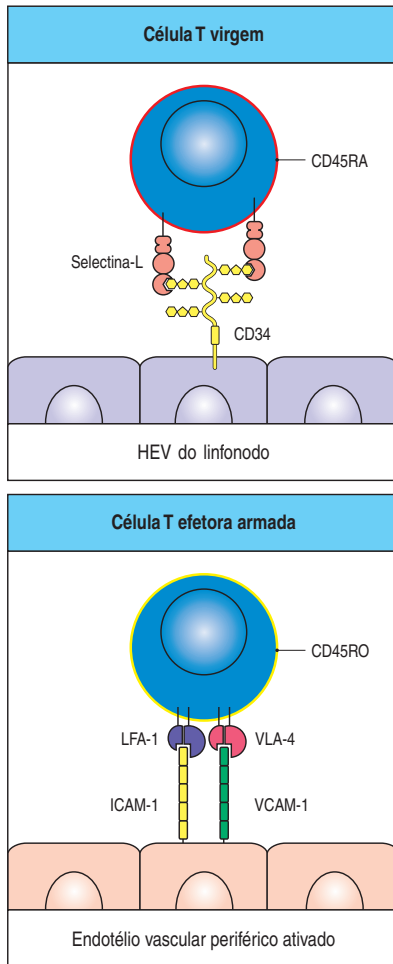


Figura 10.9 As células T efetoras modificam a expressão de suas moléculas de superfície, permitindo que as células se alojem nos sítios de infecção. As células T virgens se alojam nos linfonodos por meio da ligação da selectina-L aos carboidratos sulfatados de várias proteínas, como CD34 e GlyCAM-1, na vênula endotelial alta (HEV, quadro superior). Se elas encontram antígeno e se diferenciam em células efetoras armadas, muitas perdem a expressão de selectina-L, deixam o linfonodo cerca de 4-5 dias depois e expressam a integrina VLA-4 e níveis aumentados de LFA-1. Estas se ligam a VCAM-1 e ICAM-1, respectivamente, no endotélio vascular periférico em locais inflamados (quadro inferior). Ao se diferenciarem em células efetoras, as células T alteram, ainda, o processamento do mRNA que codifica a molécula de superfície CD45. A isoforma CD45RO expressa pelas células T efetoras não possui um ou mais éxons que codificam o domínio extracelular presente na isoforma CD45RA expressa nas células T virgens e, de algum modo, faz com que as células T efetoras sejam mais sensíveis à estimulação pelo antígeno específico.

usados para estimular a imunidade celular em doenças como a lepra lepromatosa e podem produzir tanto uma resolução local da lesão quanto uma alteração sistêmica nas respostas das células T.

As células T CD8 também são capazes de regular a resposta imune produzindo citocinas. As células T CD8 também podem, além de sua função citotóxica, responder ao antígeno secretando citocinas típicas de células aos T_H1 ou T_H2 . Essas células T CD8, denominadas T_C1 ou T_C2 , por analogia aos subgrupos T_H , parecem ser responsáveis pelo desenvolvimento da lepra em sua forma lepromatosa, e não tuberculosa. Como vimos no capítulo 8, na lepra lepromatosa, há a predominância da resposta celular T_H2 , que não combate a bactéria. Os pacientes com lepra menos destrutiva, a tuberculosa, produzem somente células T_H1 que podem ativar os macrófagos para livrar o corpo do bacilo da lepra. Os pacientes com lepra lepromatosa têm células T CD8 que suprimem a resposta T_H1 , produzindo a IL-10 e a citocina de fator de crescimento tumoral TGF- β . Assim, a supressão das células CD4 pelas células CD8, observada em várias situações, pode ser explicada pela expressão de diferentes conjuntos de citocinas.

Um fator que influencia a diferenciação das células T CD4 em subpopulações efetoras distintas é a quantidade e a sequência exata dos peptídeos antigenicos que iniciam a resposta. Grandes quantidades de peptídeos, os quais são apresentados em altas densidades na superfície das células apresentadoras de antígenos, ou peptídeos que interagem fortemente com o receptor de células T, tendem a estimular as respostas de T_H1 . Por sua vez, uma baixa densidade de peptídeos na superfície celular ou peptídeos que se ligam fracamente tendem a induzir uma resposta T_H2 . Esses efeitos parecem não ser decorrentes das diferenças na sinalização por meio do receptor de células T mas pode envolver alterações no balanço de diferentes citocinas produzidas pelas células envolvidas na ativação das células T virgens.

Essa diferença pode ser muito importante em várias circunstâncias. Por exemplo, a alergia é causada pela produção de anticorpo IgE que requer altos níveis de IL-4, mas não ocorre na presença de IFN- γ , um potente inibidor da mudança de classe para IgE estimulada pela IL-4. Os antígenos que induzem a alergia mediada por IgE geralmente são liberados em doses diminutas e fazem com que as células T_H2 secretem a IL-4, mas não o IFN- γ . Também é relevante observar que os alérgenos não induzem qualquer resposta imune inata conhecida, as quais produzem citocinas que tendem a desviar a diferenciação das células T CD4 para as células T_H1 . Finalmente, os alérgenos são apresentados aos humanos em doses muito baixas através de uma fina mucosa, tal como a do pulmão. Algo nessa via de sensibilização permite que geradores potentes de respostas T_H1 , como o *Leishmania major*, induzam respostas T_H2 .

10-6 As células T efetoras são guiadas aos locais de infecção por quimiocinas e moléculas de adesão recém-expressas

A completa ativação das células T virgens leva de quatro a cinco dias e é acompanhada por marcantes alterações no comportamento do alojamento dessas células. Células T CD8 citotóxicas devem sair dos linfonodos, ou de outros tecidos linfoides periféricos nas quais foram ativadas, atacar e destruir as células infectadas. As células efetoras T_H1 CD4 também devem deixar os tecidos linfoides para ativar os macrófagos nos sítios de infecção. A maioria das células T efetoras armadas antígeno-específicas cessam a expressão da molécula de selectina-L, que medeia o direcionamento aos linfonodos, enquanto a expressão de outras moléculas de adesão é aumentada (Figura 10.9). Uma modificação importante é o marcante aumento na expressão da integrina $\alpha_4\beta_1$, também conhecida como VLA-4. Ela liga-se à molécula de adesão VCAM-1, membro da superfamília das imunoglobulinas, que é induzida, durante a ativação, na superfície das células endoteliais, e inicia o extravasamento das células T efetoras. Assim, se a resposta imune inata já ativou o endotélio no local da infecção, como descrito na Seção 10-2, as células T efetoras serão rapidamente recrutadas.

No início da resposta imune, poucas células T efetoras que entram nos tecidos infectados serão específicas para o patógeno, pois qualquer célula T efetora específica para qualquer antígeno poderá entrar nesse local. Entretanto, a especificidade da reação é mantida, pois somente as células T efetoras que reconhecem os antígenos do patógeno poderão exercer sua função, destruindo as células infectadas, ou ativando, especificamente, macrófagos carregados com o patógeno. No pico da resposta imune adaptativa, a maioria das células T recrutadas será específica para o patógeno infectante, pois dias após a expansão clonal e a diferenciação, essas células predominam em número.

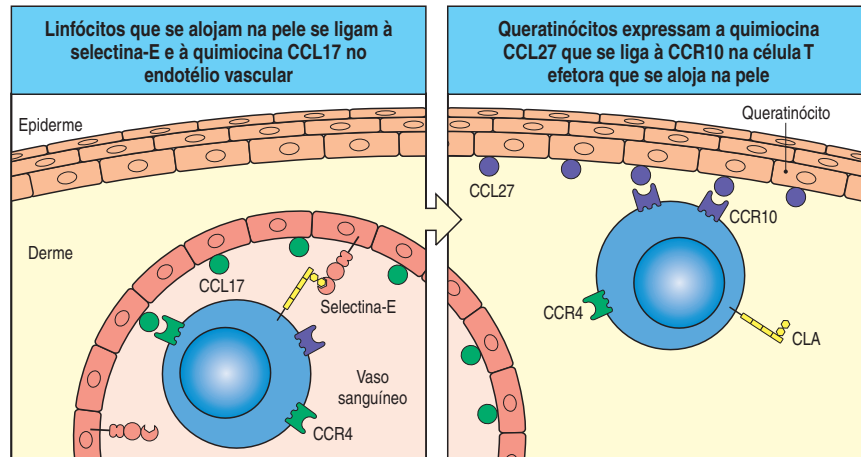
Nem todas as infecções deflagram respostas imunes inatas que ativam as células endoteliais locais, e não está claro como as células T efetoras são guiadas aos sítios de infecção nesses casos. Contudo, as células T ativadas parecem penetrar em todos os tecidos em números muito pequenos, talvez por interações adesivas, como a ligação da selectina-P ao **glicolípido-1 da selectina-P (PSGL-1)**, que é expresso pela ativação das células T, e podem, então, encontrar seu antígeno mesmo na ausência de uma resposta inflamatória prévia.

Assim, uma ou algumas células T efetoras específicas que encontram o antígeno em um tecido podem iniciar uma potente resposta inflamatória local, que recruta mais células efetoras específicas e muitas células inflamatórias não-específicas a esse sítio. Células T efetoras que reconhecem os antígenos dos patógenos nos tecidos produzem citocinas como TNF- α , que ativa as células endoteliais a expressar a selectina-E, VCAM-1 e ICAM-1, e quimiocinas como CCL5 (ver Figura 2.46), que pode, então, agir sobre as células T efetoras para ativar suas moléculas de adesão. VCAM-1 e ICAM-1 nas células endoteliais ligam VLA4 e LFA-1, respectivamente, nas células T efetoras, recrutando mais dessas células aos tecidos que contêm o antígeno. Ao mesmo tempo, monócitos e leucócitos polimorfonucleados são recrutados a esses sítios pela adesão à selectina-E. O TNF- α e o IFN- β liberados pelas células T ativadas também agem sinergisticamente para modificar a forma das células endoteliais, permitindo um aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular e uma maior emigração de leucócitos, de líquidos e de proteínas ao sítio de infecção. Assim, nos estágios tardios da infecção, os efeitos protetores dos macrófagos que secretam TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias no local da infecção (ver Seção 2-24) são reforçados pela ação das células T efetoras.

Por outro lado, células T efetoras que entram nos tecidos, mas não reconhecem seu antígeno, são rapidamente perdidas. Elas, ou entram na linfa aferente e retornam à circulação, ou sofrem apoptose. A maioria das células T na linfa aferente que drena os tecidos periféricos é do tipo células T de memória ou efetoras, que expressam CD45RO, a isoforma da molécula de superfície CD45, e não possuem selectina-L (ver Figura 10.9). As células T efetoras e de memória possuem um fenótipo similar, como veremos mais tarde, e ambas parecem estar comprometidas com a migração para os sítios potenciais de infecção. Além de permitir que as células T efetoras eliminem todos os locais de infecção, esse padrão de migração permite que elas contribuam, juntamente com as células de memória, para a proteção do hospedeiro contra reinfecções pelo mesmo patógeno.

A expressão diferencial das moléculas de adesão pode dirigir subgrupos diferentes de células T efetoras a sítios específicos. Como veremos no Capítulo 11, o sistema imune periférico é compartimentalizado de forma que diferentes populações de linfócitos migram através de diferentes compartimentos linfóides e, após a ativação, através dos diferentes tecidos onde atuam. Isso é garantido pela expressão seletiva de diferentes receptores de alojamento, que se ligam a adressinas específicas. Neste contexto, as moléculas de adesão são frequentemente conhecidas como receptores de alojamento, por exemplo, alguns linfócitos T que se alojam na pele. Eles são induzidos a expressar uma molécula de adesão chamada de **antígeno linfocítico cutâneo (CLA, cutaneous lymphocyte antigen)** (Figura 10.10). Essa é uma forma do glicolípido-1 da selectina-P, que se liga à selectina E no endotélio vascular cutâneo. Os linfócitos T que expressam CLA também produzem

Figura 10.10 As células T que se alojam na pele usam combinações específicas de integrinas e quimiocinas para alojar-se na pele. Quadro à esquerda: um linfócito que se aloja na pele se liga ao endotélio que reveste um vaso sanguíneo cutâneo por interações entre o antígeno de linfócitos cutâneos (CLA) e a selectina-E expressa constitutivamente nas células endoteliais. A adesão é reforçada por uma interação entre o receptor da quimiocina CCR4 do linfócito e a quimiocina endotelial CCL17. Quadro à direita: uma vez atravessado o endotélio, os queratinócitos da epiderme ancoram os linfócitos T efetores pela quimiocina CCL27 que eles produzem, que se liga ao receptor CCR10 nos linfócitos.



o receptor de quimiocina CCR4. Esse se liga à quimiocina CCL7 (TARC), que está presente em altos níveis no endotélio dos vasos cutâneos. A interação do CLA com a selectina-E faz com que o linfócito T role contra a parede do vaso, e acredita-se que uma interação adicional entre o CCR4 do linfócito T e o CCL17 do endotélio faça com que os linfócitos parem aderindo à parede do vaso, provavelmente através da indução da forte ligação da integrina, como descrito na ação de CCL21 nas células T virgens (ver Seção 8-3). Além do CCR4, os linfócitos T que se alojam na pele expressam o receptor de quimiocina CCR10 (GPR-2), que se liga à quimiocina CCL27 (CTAK) expressa pelas células epiteliais da pele, os queratinócitos.

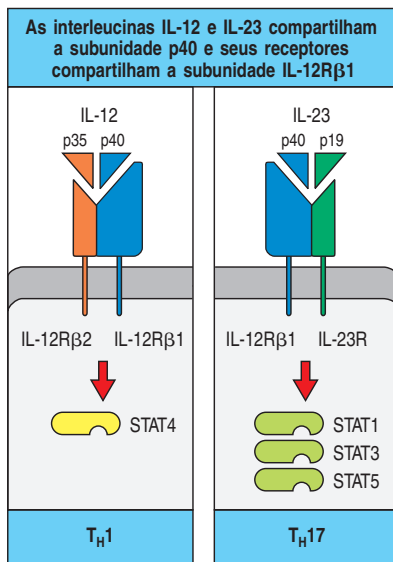


Figura 10.11 As interleucinas IL-12 e IL-23 compartilham subunidades e receptores. As citocinas diméricas IL-12 e IL-23 compartilham a subunidade p40, e os receptores para IL-12 e IL-23 têm a subunidade IL-12Rβ1 em comum. A sinalização de IL-12 ativa os fatores transcricionais STAT1, STAT3, e STAT4, mas esta ação no aumento da produção do INF- γ é devida a STAT4. A IL-23 ativa muito outros STATs, mas ativa STAT4 de uma forma mais fraca. Ambas as citocinas aumentam a atividade e a proliferação de subpopulações de CD4 que expressam receptores para elas. As células TH1 expressam IL-12R, e células TH17 expressam IL-23R. Camundongos deficientes em p40 têm ausência da expressão dessas citocinas e manifestam defeitos imunes como resultado das atividades deficientes de TH1 e TH17.

10-7 As células T efetoras diferenciadas não são uma população estática, mas respondem continuamente a sinais ao mesmo tempo em que desempenham suas funções efetoras

O compromisso das células T CD4 de tornarem-se linhagens distintas de células efetoras tem início nos tecidos linfoides periféricos, como os linfonodos, descritos nas Seções 10-3 e 10-4. Contudo, quando essas células entram nos locais de infecção, as suas atividades efetoras não são simplesmente definidas pelos sinais recebidos pelos tecidos linfoides. Ao invés disso, evidências sugerem que existe uma regulação contínua da expansão e das atividades efetoras de diferenciação de células CD4, em particular células TH1 e TH17.

O compromisso de células T virgens em se tornarem células TH17 é desencadeado pela exposição de TGF- β e IL-6; o compromisso das células TH1 é inicialmente desencadeado por IFN- γ . Estas condições iniciais não são, entretanto, para gerar respostas completamente eficientes de TH17 ou TH1. Além disso, cada população de células T também requer a estimulação de citocinas – IL-23 no caso das células TH17 e IL-12 no caso de células TH1. A IL-23 e a IL-12 são muito parecidas em relação à estrutura; ambas são um heterodímero que compartilham uma subunidade. A IL-23 é composta por uma subunidade p40 e uma p19, ao passo que a IL-12 tem a subunidade p40 e uma única subunidade p35. As células TH17 comprometidas expressam o receptor para IL-23, e as células TH1 expressam o receptor para IL-12. Os receptores para IL-12 e para IL-23 são também relacionados compartilhando uma subunidade comum (Figura 10.11).

As interleucinas IL-23 e IL-12 aumentam a atividade das células TH17 e TH1, respectivamente. Como outras citocinas, ambas agem através da cascata de sinalização intracelular JAK-STAT (ver Figura 6.30). A IL-23 sinaliza a ativação intracelular de ativadores transcricionais STAT1, STAT3 e STAT5, e, de forma menos intensa, ativa STAT4. Ao contrário, a IL-12 ativa STAT1 e STAT3 e também ativa mais intensamente STAT4. A IL-23 não inicia o comprometimento de células T virgens em

células T_H17 , mas ela estimula sua expansão. Muitas respostas *in vivo* que dependem de IL-17 são diminuídas na ausência de IL-23. Por exemplo, nos camundongos que têm IL-23 com a ausência da subunidade p19 mostram diminuição da produção de IL-17 e IL-17F no pulmão após a infecção por *Klebsiella pneumoniae*.

Os camundongos com a ausência da subunidade p40, que é compartilhada por IL-12 e IL-23, são deficientes em IL-23 e IL-12. Este fato causa alguma confusão antes de se definir o papel de IL-23 na atividade de T_H17 . Por exemplo, foi pensado que a inflamação no cérebro de camundongos, presente na encefalomielite autoimune experimental (EAE), devia-se às células INF- γ e T_H1 . Esta interpretação baseou-se inicialmente na análise da deficiência de p40, que não mostrou inflamação no cérebro na EAE. Contudo, os camundongos com deficiência de p35 têm a ausência de IL-12, mas com IL-23, são suscetíveis à EAE. Como resultado, a inflamação no cérebro devido à EAE é resultado da atividade das células IL-17 e T_H17 .

A IL-12 regula a atividade efetora das células comprometidas T_H1 nos locais da infecção, mas outras citocinas, como a IL-8, podem também estar envolvidas. Estudos com dois patógenos diferentes mostraram que a diferenciação inicial das células T_H1 não é suficiente para a proteção, e estes sinais contínuos são requeridos. Os camundongos deficientes em p40 podem resistir à infecção inicial de *T. gondii* enquanto é administrada continuamente IL-12. Se a IL-12 é administrada durante 2 semanas de infecção, os camundongos deficientes de p40 sobrevivem à infecção inicial e estabelece-se uma infecção crônica latente caracterizada por cistos que contêm o patógeno. Quando a administração de IL-12 é interrompida, esses camundongos gradualmente reativam os cistos latentes e os animais eventualmente morrem de toxoplasmose encefálica. A produção de INF- γ pelas células T patógeno-específicas diminuem na ausência de IL-12 e pode restaurar a administração de IL-12. Similarmente, a transferência de células T_H1 diferenciadas do camundongo curado da *L. major* protege o camundongo RAG deficiente infectado por *L. major*, mas não protege o camundongo p40-deficiente (Figura 10.12). Juntos, estes experimentos sugerem que as células T_H1 continuam respondendo aos sinais durante a infecção, e esta continuidade de IL-12 é necessária para manter a diferenciação efetiva das células T_H1 contra, ao menos, alguns patógenos.

10-8 As respostas iniciais das células T CD8 a patógenos podem ocorrer sem o auxílio de CD4

Muitas das respostas das células T CD8 requerem ajuda das células T CD4 (ver Seção 8-18). Este é tipicamente o caso no qual o antígeno reconhecido pelas células T CD8 é derivado de um agente que não causa inflamação na infecção inicial. Nestas circunstâncias, o auxílio das células T CD4 é necessário para ativar as células dendríticas para se tornarem capazes de estimular uma resposta completa das células T CD8, uma atividade que já foi descrita como licenciamento de uma célula apresentadora de antígeno (ver Seção 8-7). O licenciamento envolve a indução de moléculas coestimuladoras, como B7, CD40, e 4-1BBL na célula dendrítica, que pode, então, entregar sinais que ativam plenamente as células T CD8 virgens (ver Figura 8.28). O licenciamento impõe requisitos para o duplo reconhecimento do antígeno pelo sistema imune pelas células T CD4 e CD8, que fornece uma segurança útil contra a autoimunidade. Este duplo reconhecimento é também visto na cooperação entre células T e B para a geração de anticorpos (ver Capítulo 9). Contudo, nem todas as respostas das células T CD8 requerem tal ajuda.

Alguns agentes infecciosos, como a bactéria intracelular Gram-positiva *Listeria monocytogenes* e a Gram-negativa *Burkholderia pseudomallei*, promovem o ambiente inflamatório necessário que permite às células dendríticas induzirem as repostas primárias das células T CD8 sem o auxílio das células T CD4. Estes patógenos carregam sinais imunoestimuladores, como ligantes de TLRs, e podem também ativar células apresentadoras de antígenos a expressarem as moléculas coestimuladoras B7 e CD40. Assim, todas as células dendríticas que apresentam

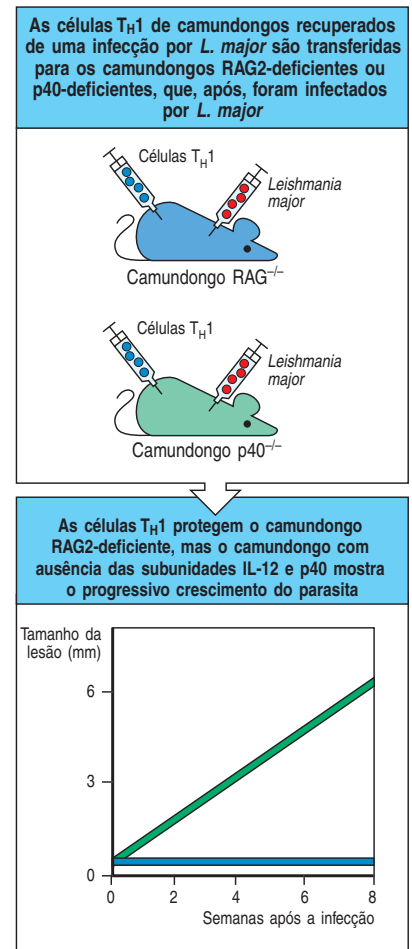
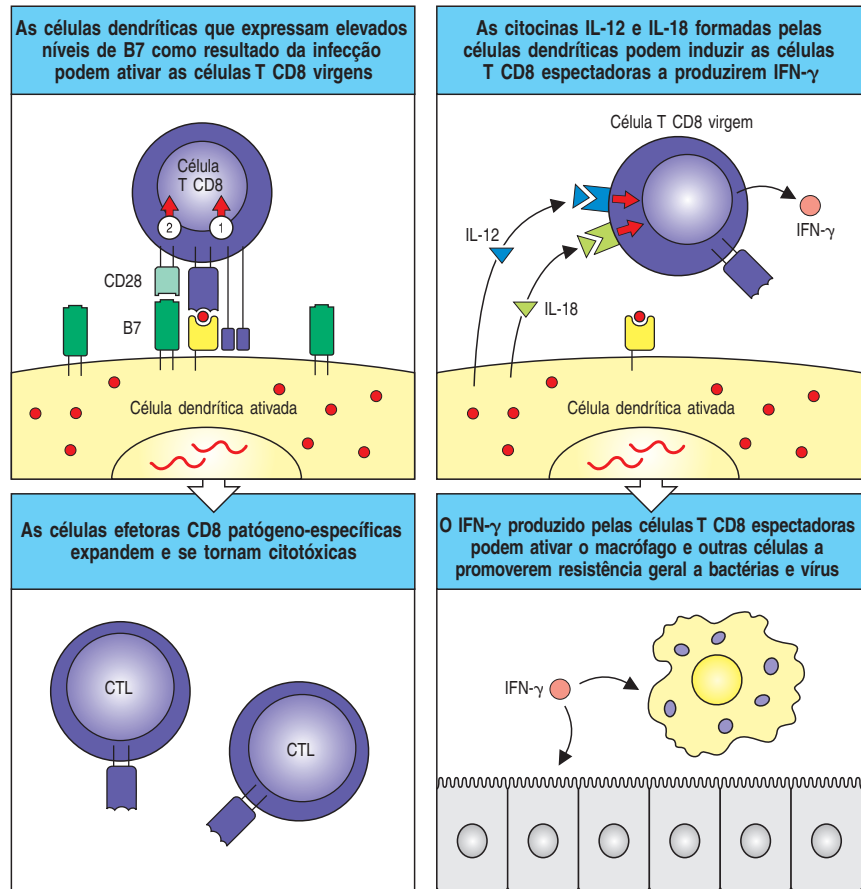


Figura 10.12 A interleucina IL-12 é requerida continuamente para a resistência aos patógenos que requerem respostas T_H1 . Os camundongos que eliminaram a infecção por *Leishmania major* e geraram células T_H1 específicas para o patógeno são usados como fonte de células T que foram transferidas para camundongos RAG2-deficientes, que possuem ausência de células T e B e não conseguem controlar a infecção por *L. major*, mas conseguem produzir IL-12; ou para camundongos com ausência de p40, que não consegue produzir IL-12. Em uma infecção subsequente no camundongo RAG2-deficiente, as lesões não aumentam por causa da transferência das células T_H1 que os conferiram imunidade. Mas, ao contrário do fato de as células transferidas já serem células T_H1 diferenciadas, elas não conferiram resistência ao camundongo IL-12 p40-deficiente, no qual a contínua fonte de IL-12 não estava presente.

Figura 10.13 As células T CD8 podem ser ativadas diretamente pelas potentes células apresentadoras de antígenos. Quadros à esquerda: células T CD8 virgens que encontram o complexo peptídeo:MHC de classe I na superfície das células dendríticas expressam elevados níveis de moléculas coestimulatórias como resultado da produção de um ambiente inflamatório pelos patógenos (quadro superior, à esquerda) e são ativadas a proliferarem em resposta, eventualmente se diferenciando em células T CD8 citotóxicas (quadro inferior, à esquerda). Quadros à direita: células dendríticas ativadas também produzem citocinas como a IL-12 e a IL-18, que combinadas com o efeito das células T CD8 rapidamente induzem a produção do INF- γ (quadro superior, à direita). Isto ativa os macrófagos a destruírem as bactérias intracelulares e pode promover respostas antivirais nas células (quadro inferior, à esquerda).



antígenos contra *Listeria* ou *Burkholderia* podem ativar as células T CD8 virgens antígeno-específicas sem a ajuda das células T CD4, podendo induzi-las a sofrer expansão clonal (Figura 10.13). As células dendríticas ativadas também secretam citocinas como a IL-12 e a IL-18, que atuam nas células T CD8 virgens no assim chamado efeito "espectador" que as induzem à produção de INF- γ , que por sua vez induz outros efeitos protetores (ver Figura 10.13).

A resposta primária das células T CD8 à *L. monocytogenes* foi examinada em camundongos que eram geneticamente deficientes das moléculas MCH de classe II e, portanto, com ausência das células T CD4 (ver Seção 7-18). O número de células T CD8 específicas para um antígeno em particular expresso pelo patógeno foi medido pelo uso de tetrâmeros MHC (ver Apêndice I, Seção A-28). No sétimo dia após a infecção, o camundongo do tipo selvagem e o camundongo com ausência das células CD4 mostram expansão equivalente, bem como equivalente capacidade citotóxica das células T CD8 patógeno-específicas. O camundongo com ausência das células T CD4 elimina a infecção inicial por *L. monocytogenes* mais efetivamente que o camundongo do tipo selvagem. Estes experimentos demonstram claramente que a resposta protetora pode ser gerada pelas células T CD8 patógeno-específicas sem o auxílio das células T CD4. Contudo, como veremos, a natureza das respostas das células CD8 de memória é diferente e é diminuída na ausência do auxílio das células T CD4.

A segunda rota de ativação das células T CD8 independentes do auxílio das células T é também independente do antígeno. As células T CD8 virgens antígeno-específicas podem ser ativadas por meio da IL-12 e IL-18 devido ao efeito "espectador", precocemente na infecção, e produzem citocinas, como o INF- γ que auxiliam no progresso da resposta imune protetora (ver Figura 10.13). Os camundongos infectados por *L. monocytogenes* ou *B. pseudomallei* produzem uma forte resposta do INF- γ ,

que é essencial para sua sobrevivência. A fonte de $\text{INF-}\gamma$ parece ser proveniente das células NK da imunidade inata e das células T CD8 virgens, que começam a ser secretadas nas primeiras horas após a infecção. Acredita-se que é muito cedo para qualquer expansão significativa das células T CD8 patógeno-específicas, que deveriam, inicialmente, ser raras em contribuir de uma maneira antígeno-específica, e muito cedo para a diferenciação das células T_H1 , que poderiam ajudar a ativar as células T CD8. A produção precoce de $\text{INF-}\gamma$ pelas células NK e T CD8 pode ser bloqueada experimentalmente por anticorpos contra IL-12 e IL-18, sugerindo que estas citocinas são as responsáveis. A fonte de IL-12 e IL-18 não foram identificadas neste experimento, mas elas são produzidas por macrófagos e pelas células dendríticas em resposta à ativação via TLRs. Estes experimentos indicam que as células T CD8 virgens podem contribuir não especificamente em um tipo de defesa inata, não exigindo células T CD4, em resposta a sinais precoces na infecção.

10-9 As respostas dos anticorpos desenvolvem-se nos tecidos linfoides sob orientação das células T CD4 auxiliares

A migração para a periferia é claramente importante para as ações efetoras das células T CD8 citotóxicas patógeno-específicas e para as células T_H17 e T_H1 . Porém, as funções mais importantes das células T CD4 auxiliares, ambas as células T_H1 e T_H2 dependem de suas interações com as células B, e essas interações ocorrem nos tecidos linfoides. As células B específicas para antígenos proteicos não podem ser ativadas para proliferar, formar centros germinativos ou diferenciar-se em células plasmáticas até que encontrem uma célula T auxiliar que seja específica para um dos peptídeos derivados daquele antígeno. As respostas imunes humorais aos antígenos proteicos não podem ocorrer até que células T auxiliares tenham sido produzidas.

Uma das questões mais interessantes em imunologia é como dois linfócitos antígeno-específicos – a célula B virgem ligadora de antígeno e a célula T auxiliar – encontram-se para iniciar uma resposta de anticorpos dependente de células T. Como aprendemos no Capítulo 9, a resposta provável está na via migratória das células B através dos tecidos linfoides e na presença das células T auxiliares nessa via (Figura 10.14). Se as células B ligam seu antígeno específico na zona de células T nos órgãos linfoides periféricos, elas recebem sinais específicos das células T auxiliares e proliferam nas áreas de células T dos tecidos linfoides (ver Figura 10.14, segundo quadro). Na ausência de sinais das células T, essas células B antígeno-específicas morrem em menos de 24 horas após a chegada à zona das células T. As células B que não fazem contato com seus antígenos entram nos folículos linfoides e eventualmente continuam a circular entre a linfa, o sangue e os tecidos linfoides periféricos.

Cerca de cinco dias após a imunização primária, focos primários de células B em proliferação surgem nas áreas das células T, o que se correlaciona com o tempo necessário para as células T auxiliares se diferenciarem. Algumas das células B ativadas no foco primário podem migrar para os cordões medulares dos linfonodos ou para aquelas partes da polpa vermelha próximas às zonas de células T do baço, onde elas tornam-se células plasmáticas e secretam anticorpos específicos por alguns dias (ver Figura 10.14, terceiro quadro). Outras migram para o folículo (ver Figura 10.14, quarto quadro), onde proliferam ainda mais, formando um centro germinativo no qual sofrem hipermutação somática e maturação da afinidade – a produção das células B com receptores com maior afinidade pelo antígeno (ver Seções 4-18 e 9-8).

O antígeno é retido por longos períodos nos folículos linfoides na forma de complexos antígeno:anticorpo na superfície das células dendríticas. Os complexos antígeno:anticorpo, os quais se tornam recobertos por fragmentos de C3, são retidos por receptores do fragmento do complemento (CR1, CR2 e CR3), bem como por receptores Fc não-fagocíticos das células dendríticas foliculares (ver Figura 9.14). A função desse antígeno não está clara. Existem evidências de que ele não é em absoluto requerido para a estimulação das células B nos centros germinativos (ver Seção 9-10), mas é provável que ele regule a resposta persistente de anticorpo.

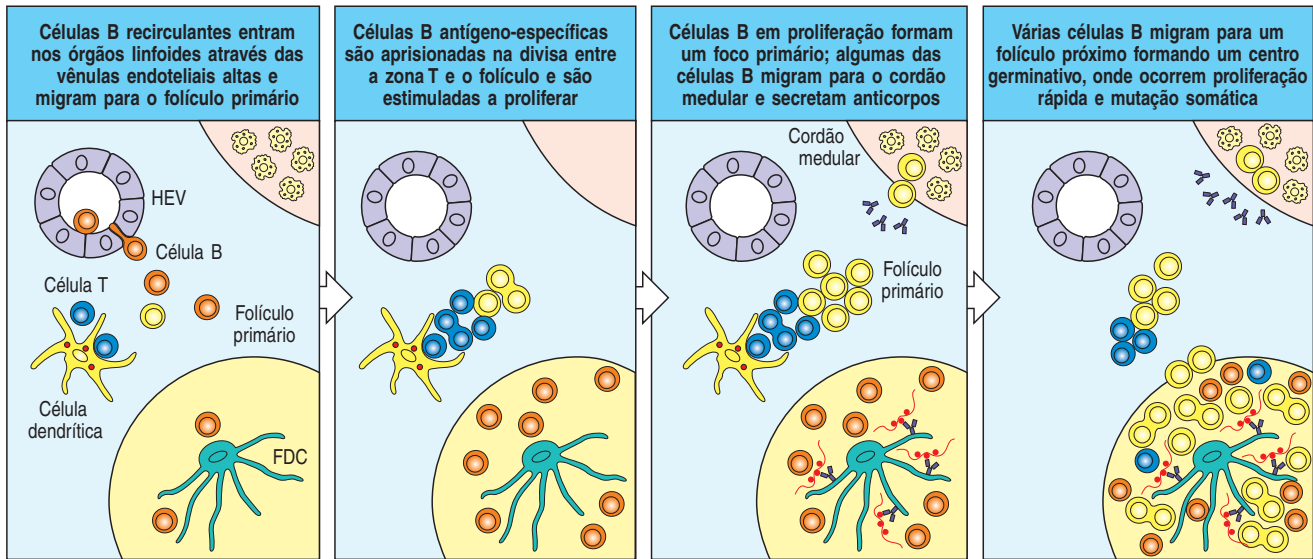


Figura 10.14 As regiões especializadas dos tecidos linfoides periféricos proporcionam um ambiente onde as células B virgens antígeno-específicas podem interagir com células T auxiliares específicas para o mesmo antígeno. Primeiro quadro: células T específicas para uma proteína estranha (células azuis) se tornam ativadas para auxiliarem o *status* celular na região das células através das células dendríticas apresentadoras de antígeno. Poucas células T virgens que entram através de HEV irão expressar receptores específicos para alguma proteína estranha (células amarelas), mas a maioria não irá (células marrons). Segundo quadro: células B que não se ligaram aos seus antígenos na região das células T passam através da mesma e entram nos folículos linfoides, de onde elas irão continuar sua circulação através dos tecidos linfoides periféricos. A rara célula B virgem antígeno-específica captura uma proteína estranha via seus receptores de antígenos nas células B, apresentando esses peptídeos das proteínas MHC para as células T antígeno-

específicas. Então, as células B e T específicas para a mesma proteína estranha estão aptas a interagir. Terceiro quadro: a interação entre as células T antígeno-específicas estimula as células B antígeno-específicas a proliferarem e a formarem o foco primário, resultando em troca de isotipo. Algumas das células B ativadas migram para os cordões medulares, onde se dividem, diferenciam-se em plasmócitos e secretam anticorpos por alguns dias. Quarto quadro: outras células B ativadas migram para os folículos linfoides primários, onde proliferam rapidamente para formar um centro germinativo sob influência das células T auxiliares antígeno-específicas (em azul). O centro germinativo é o sítio de hipermutação somática e seleção de células B de alta afinidade (maturação da afinidade) (ver Capítulo 9). O antígeno (em vermelho) aprisionado na forma de um complexo imune (complexo antígeno:anticorpo:complemento) na superfície da célula dendrítica folicular (FDC) pode estar envolvido na estimulação das células B durante a maturação da afinidade.

A proliferação, a hipermutação somática e a seleção das células B com alta afinidade que ocorrem nos centros germinativos durante uma resposta primária de anticorpos foram descritas no Capítulo 9. As moléculas de adesão e quimiocinas que governam o comportamento migratório das células B provavelmente são muito importantes para esse processo, mas pouco se sabe sobre sua natureza. O par quimiocina/receptor CXCL13/CXCR5, o qual controla a migração das células B para os folículos, pode ser importante principalmente no direcionamento das células B para os centros germinativos. Um outro receptor de quimiocina, CCR7, que é ricamente expresso nas células T e pouco expresso nas células B, pode apresentar um papel no direcionamento temporário das células B para a interface com a zona de células T. Os ligantes do CCR7, o CCL19 (MIP-3 β) e o CCL21 (SLE), são abundantemente expressos na zona de células T (ver Seção 7-27) e podem atrair as células B que regulam positivamente a expressão de seus receptores CCR7.

10-10 As respostas dos anticorpos são mantidas nos cordões medulares e na medula óssea

As células B ativadas nos focos primários migram para os folículos adjacentes ou para sítios extrafoliculares que constituem locais de proliferação. As células B crescem exponencialmente nesses sítios, por dois a três dias, e sofrem seis ou sete divisões celulares antes que a progênie saia do ciclo celular e forme as células plasmáticas produtoras de anticorpos *in situ* (Figura 10.15, quadro superior). A maioria dessas células plasmáticas tem uma expectativa de vida de dois a três dias e, após, sofre apoptose. Cerca de 10% das células plasmáticas nesses sítios extrafoliculares vivem mais tempo; sua origem e seu destino final são desconhecidos. As

células B que migram aos folículos primários para formar os centros germinativos sofrem mudança de isotipo e maturação da afinidade antes de se tornarem células de memória, ou deixam os centros germinais para tornarem-se células produtoras de anticorpo de vida relativamente longa (ver Seções 9-7 a 9-9).

Essas células B deixam os centros germinativos como plasmoblastos (células pré-plasmáticas). Os plasmoblastos originários dos folículos das placas de Peyer e dos linfonodos mesentéricos migram através da linfa e do sangue até a lâmina própria do intestino e outras superfícies epiteliais. Aquelas originárias dos linfonodos periféricos ou dos folículos esplênicos migram para a medula óssea (ver Figura 10.15, quadro inferior). Nesses sítios distantes de produção de anticorpos, os plasmoblastos se diferenciam em células plasmáticas que possuem uma expectativa de vida de meses a anos após a resposta imune inicial. Ainda não se sabe se esse suprimento de células plasmáticas é reabastecido pela contínua, mas ocasional, diferenciação das células de memória. Estudos da resposta a antígenos não-replicadores mostram que os centros germinais estão presentes por somente cerca de três a quatro semanas após a exposição inicial ao antígeno. Um pequeno número de células B, porém, continua a proliferar nos folículos durante meses. Essas podem ser as precursoras das células plasmáticas antígeno-específicas na mucosa e na medula óssea ao longo dos meses e anos subsequentes.

10-11 Os mecanismos efetores usados para eliminar uma infecção dependem do agente infeccioso

A maioria das infecções envolve aspectos da imunidade mediada por células e imunidade humoral e em muitos casos ambas são úteis na eliminação ou na contenção do patógeno, como mostrado na Figura 10.16, embora a importância dos diferentes mecanismos efetores e das efetivas populações de anticorpos envolvidas variem de acordo com os diferentes patógenos. Como aprendemos no Capítulo 8, as células T citotóxicas são importantes porque destroem as células infectadas por vírus, e, em algumas doenças causadas por vírus, elas são a classe dominante de linfócitos presentes no sangue durante a infecção primária. Não obstante, não deve ser esquecido o papel dos anticorpos na eliminação dos vírus do organismo: o de prevenir para que estes não tomem conta. O vírus Ebola causa a febre hemorrágica e é um dos vírus mais letais; alguns pacientes sobrevivem, e alguns mesmo infectados permanecem assintomáticos. Em ambos os casos, uma forte resposta precoce antiviral IgG na infecção parece ser essencial para a sobrevivência. A resposta do anticorpo parece eliminar o vírus do sangue e fornece tempo para o organismo ativar as células T citotóxicas. Por outro lado, essas respostas do anticorpo não ocorrem nas infecções que são fatais, o vírus continua a replicar-se, e, mesmo com a ativação de algumas células T, a doença progride.

As células T citotóxicas também são requeridas na destruição das células infectadas com alguns patógenos extracelulares bacterianos, como a *Rickettsia*, o agente causador do tifo. Em contraste, as micobactérias, que vivem dentro das vesículas dos macrófagos, são principalmente checadas pelas células CD4 e T_H1, que ativam os macrófagos infectados a matarem as bactérias. Os anticorpos são a principal reação imune que elimina a infecção primária contra bactérias comuns extracelulares, como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*. Os anticorpos IgM e IgG produzem componentes contra a superfície bacteriana que opsonizam as bactérias e as tornam mais suscetíveis à fagocitose.

A Figura 10.16 também mostra os mecanismos envolvidos na imunidade contra a reinfecção, ou imunidade protetora, contra esses patógenos. A indução da imunidade protetora é o objetivo do desenvolvimento das vacinas e, para atingir esse objetivo, é necessária a indução de uma resposta imune adaptativa que tenha especificidade antigênica e elementos funcionais apropriados para combater determinado patógeno. Os patógenos que possuem múltiplos epítomos para as células B e T, e, assim, geram vários anticorpos e respostas das células T, mas nem todas

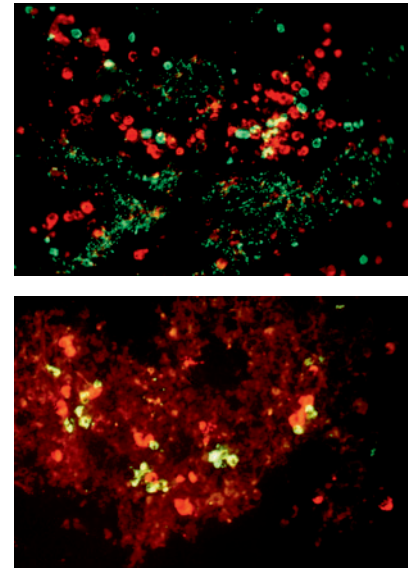


Figura 10.15 Os plasmócitos estão dispersos nos cordões medulares e na medula óssea. Nesses locais, eles secretam anticorpos em altas quantidades diretamente na circulação sanguínea para distribuição para o resto do organismo. Na micrografia superior, as células plasmáticas nos cordões medulares dos linfonodos são coradas em verde (com fluoresceína anti-IgA) se secretam IgA, e em vermelho (rodamina anti-IgG) se secretam IgG. As células plasmáticas nesses sítios extrafolículos têm vida curta (2-4 dias). Os seios linfáticos estão circundados por uma coloração granular verde, seletiva para IgA. Na micrografia inferior, células plasmáticas de vida longa (3 semanas a 3 meses, ou mais) na medula óssea são marcadas com anticorpos específicos para as cadeias leves (fluoresceína anti- λ e rodamina anti- κ). As células plasmáticas secretoras de imunoglobulinas contendo cadeias leves λ estão em amarelo. As células que secretam imunoglobulinas com cadeias leves κ estão em vermelho. Cortesia de P. Brandtzaeg.

Figura 10.16 Diferentes mecanismos efetores são utilizados para eliminar infecções primárias por diferentes patógenos e para proteger contra reinfecções subsequentes. Os mecanismos de defesa empregados para eliminar uma infecção primária estão identificados pelo sombreado vermelho. O sombreado amarelo indica um papel na imunidade protetora. Os sombreados mais claros indicam mecanismos que ainda não estão bem estabelecidos. Está claro que os mesmos tipos de patógenos induzem respostas imunes protetoras semelhantes, refletindo similaridades em seus estilos de vida. As respostas T CD4 indicadas neste diagrama se referem somente àquelas envolvidas na ativação dos macrófagos. Além disso, em praticamente todas as doenças, as respostas das células T CD4 auxiliares estarão envolvidas na estimulação da produção de anticorpos, na troca de população e na produção de células de memória.

serão igualmente efetivas na eliminação da doença. A imunidade protetora consiste em dois componentes: os reagentes imunes, como as células T efetoras ou os anticorpos gerados na infecção inicial ou por meio da vacinação, e a memória imune persistente (Figura 10-17), que consideraremos na última parte deste capítulo.

O tipo de anticorpo ou célula T efetora que oferece proteção depende da estratégia infecciosa ou do tipo de vida do patógeno. Assim, quando anticorpos opsonizadores como IgG1 estão presentes (ver Seção 9-14), a opsonização e a fagocitose dos patógenos serão mais eficientes. Em presença de IgE específica, os patógenos também são capazes de ativar os mastócitos, iniciando rapidamente uma resposta inflamatória por meio da liberação de histamina e leucotrienos. Em muitos casos, a imunidade protetora mais eficaz é mediada por anticorpos neutralizantes, que impedem que os patógenos estabeleçam uma infecção, e a maioria das vacinas estabelecidas contra infecções virais agudas na infância, funcionam primeiramente pela indução de anticorpos protetores. A imunidade efetiva contra o vírus da pólio, por exemplo, requer anticorpos preexistentes (ver Figura 10.16), porque o vírus infecta rapidamente os neurônios motores, destruindo-os, a menos que seja neutralizado por anticorpos que impeçam a disseminação no organismo. Na pólio, uma IgA específica nas superfícies epiteliais também pode neutralizar o vírus antes que ele penetre no organismo. Assim, a imunidade protetora pode envolver mecanismos efetores (IgA, nesse caso) que não atuam na eliminação da infecção primária (ver Figura 10-16).

Quando uma resposta imune primária adaptativa tem sucesso no controle da infecção, frequentemente, eliminará a infecção do organismo pelo mecanismo efetor, como discutimos nos Capítulos 8 e 9. Contudo, como abordaremos no Capítulo 12, muitos patógenos escapam da eliminação e persistem ao longo de toda a vida no hospedeiro. O vírus do herpes zoster, que causa a catapora como infecção

	Agente infeccioso	Doença	Imunidade humoral				Imunidade mediada por célula	
			IgM	IgG	IgE	IgA	Células T CD4 (macrófagos)	Células T CD8 (citotóxicas)
Vírus	Varicela zoster	Catapora						
	Vírus Epstein-Barr	Mononucleose						
	Vírus influenza	Gripe						
	Vírus da pólio	Poliomielite						
Bactérias Intracelulares	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Tifo						
	Micobactérias	Tuberculose, lepra						
Bactérias extracelulares	<i>Staphylococcus aureus</i>	Furúnculos						
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonia						
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite						
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria						
	<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera						
Fungos	<i>Candida albicans</i>	Candidíase						
Protozoários	<i>Plasmodium</i> spp.	Malária						
	<i>Trypanosoma</i> spp.	Tripanossomíase						
Vermes	Esquistossomo	Esquistossomose						

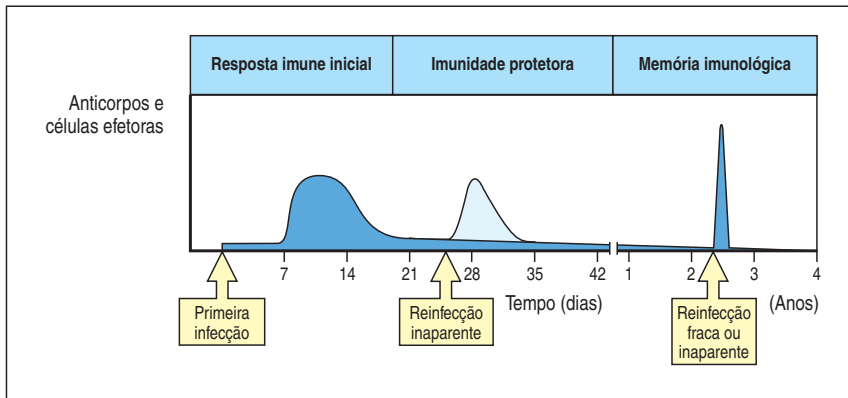


Figura 10.17 A imunidade protetora consiste em reagentes imunes pré-formados e memória imunológica. Na primeira vez em que um patógeno é encontrado, os anticorpos antígeno-específicos e as células T efetoras são produzidas. Os seus níveis declinam gradualmente depois que uma infecção é eliminada. Uma reinfecção é rapidamente eliminada por esses reagentes imunes. Existem poucos sintomas, mas os níveis dos reagentes imunes aumentam (pico em azul). As reinfecções subsequentes levam a um rápido aumento nos níveis de anticorpos patógeno-específicos e no número de células T efetoras devido à memória imunológica, e os sintomas da doença podem ser suaves ou mesmo inaparentes.

primária, fica latente no organismo por longo tempo sem causar doença, mais tarde, em função de algum fator prejudicial ao organismo, como o estresse, pode tornar-se reativo e causar herpes zoster (cobreiro).

10-12 A resolução de uma infecção é acompanhada pela morte da maioria das células efetoras e pela produção de células de memória

Quando uma infecção é efetivamente eliminada pelo sistema imune adaptativo, ocorrem dois eventos. As ações das células efetoras removem o estímulo específico que originalmente as recrutou. Na ausência desse estímulo, elas, então, sofrem “morte por negligência”, removendo a si mesmas por apoptose. As células em apoptose são rapidamente eliminadas pelos macrófagos, os quais reconhecem o lipídeo de membrana fosfatidilserina. Esse lipídeo é normalmente encontrado apenas na superfície interna da membrana plasmática, mas nas células apoptóticas ele rapidamente se redistribui para a superfície externa, onde pode ser reconhecido por receptores específicos em várias células. Assim, o final da infecção leva não somente à remoção do patógeno, mas também à perda da maioria das células efetoras específicas para o patógeno.

Entretanto, algumas das células efetoras são retidas, proporcionando a matéria-prima para as respostas das células T e B de memória. Essas são crucialmente importantes para a ação do sistema imune adaptativo. As células T de memória, que consideraremos no final deste capítulo, são mantidas para sempre. Entretanto, os mecanismos responsáveis pela indução da apoptose na maioria das células efetoras e pela retenção de apenas algumas são desconhecidos. É provável que a resposta resida nas citocinas produzidas pelo ambiente, pelas próprias células T, ou pela afinidade dos receptores por seus antígenos.

Resumo

A resposta imune adaptativa é necessária para a proteção efetiva do hospedeiro contra os microrganismos patogênicos. A resposta do sistema imune inato contra os patógenos auxilia o início da resposta imune adaptativa. As interações com esses patógenos levam à ativação de células dendríticas ao *status* de células apresentadoras de antígeno ativadas e à produção de citocinas que direcionam a qualidade da resposta das células T. Os antígenos do patógeno são transportados aos órgãos linfoides locais pelas células migratórias apresentadoras de antígeno e são apresentados às células T virgens antígeno-específicas, que recirculam continuamente através dos órgãos linfoides. A preparação das células T e a diferenciação das células T efetoras ocorrem na superfície das células dendríticas carregadas com o antígeno. As células T efetoras armadas deixam o órgão linfóide para efetuar imunidade celular nos sítios de infecção, ou permanecem no órgão linfóide,

para participar da imunidade humoral pela ativação das células B ligadoras de antígeno. Diferentes tipos de resposta das células T CD4 ocorrem em diferentes estágios da infecção e a diferentes tipos de patógenos. Durante os estágios iniciais da infecção, as citocinas, através das células dendríticas, direcionam a resposta das células T_H17, que são potentes indutores da inflamação aguda nos locais da infecção. Nas infecções mais crônicas, outras citocinas destas células começam a diminuir a diferenciação de T_H17. As células T CD8 apresentam um papel importante na imunidade protetora, especialmente na proteção do hospedeiro contra infecções por vírus e infecções intracelulares por *Listeria* e outros patógenos microbianos que têm formas especiais de entrar no citoplasma das células do hospedeiro. As respostas primárias das células T CD8 aos patógenos normalmente requerem a ajuda das células T CD4, mas podem ocorrer em resposta a alguns patógenos sem essa ajuda. As respostas independentes de CD4 podem levar à geração e à expansão das células T citotóxicas antígeno-específicas ou à ativação inespecífica de células T CD8 virgens para secretarem INF- γ , que contribui para a proteção do hospedeiro. Idealmente, a resposta imune adaptativa elimina o agente infeccioso e fornece ao hospedeiro um estado de imunidade protetora contra a reinfeção pelo mesmo patógeno.

Memória imunológica

Já vimos como é produzida uma resposta imune primária apropriada, agora veremos como a imunidade protetora de longa duração é gerada. O estabelecimento da memória imunológica é talvez a consequência mais importante da resposta imune adaptativa, conhecida como a capacidade que o sistema imune possui de responder rápida e efetivamente a patógenos encontrados anteriormente – e preveni-los de causar a doença. As respostas de memória – chamadas de **respostas imunes secundárias**, **respostas imunes terciárias** e assim por diante, dependendo do número de exposições ao antígeno, também diferem qualitativamente das respostas primárias. Isso é particularmente claro no caso da produção de anticorpos, em que as características dos anticorpos produzidos em respostas secundárias ou subsequentes diferem daquelas elaboradas na resposta primária ao mesmo antígeno. As respostas das células T de memória podem também ser distinguidas qualitativamente das respostas das células T virgens ou efetoras. O principal foco desta seção é o caráter alterado das respostas de memória, embora também sejam resumidos os mecanismos sugeridos para explicar a persistência da memória imune após a exposição ao antígeno.

10-13 A memória imunológica tem duração prolongada após a infecção ou a vacinação

A maioria das crianças nos países desenvolvidos está agora vacinada contra o vírus do sarampo. Antes que a vacinação fosse disseminada, muitos eram naturalmente expostos a esse vírus e sofriam de uma doença aguda, desagradável e potencialmente perigosa. Seja por vacinação ou infecção, as crianças expostas ao vírus adquirem proteção duradoura contra o sarampo, e para a maioria das pessoas dura por toda a vida. O mesmo é verdadeiro para muitas outras doenças infecciosas agudas: o estado de proteção é consequência da memória imunológica.

A base da memória imunológica tem sido de difícil exploração experimental. Embora o fenômeno tenha sido relatado pela primeira vez pelos gregos antigos e tenha sido explorado rotineiramente nos programas de vacinação por mais de 200 anos, ainda não está claramente estabelecido se a memória imune reflete uma população de **células de memória** especializadas de vida longa ou se depende da persistência do antígeno original. Este mecanismo de manutenção da memória

é coerente com o achado de que somente indivíduos que foram expostos previamente a um determinado agente infeccioso são imunes e que a memória não depende da exposição repetida a outros indivíduos infectados. Isso foi comprovado por meio da observação de populações em ilhas remotas, onde um vírus como o sarampo pode causar uma epidemia, infectando todas as pessoas que vivem na ilha ao mesmo tempo; após, o vírus desaparece por muitos anos. Reintroduzido do exterior da ilha, o vírus não afeta a população original, mas causa doença em pessoas nascidas após a epidemia inicial.

Um estudo recente tentou determinar a duração da memória imunológica avaliando as respostas em pessoas que receberam uma vacina de vacínia, o vírus utilizado para a imunização contra a varíola. Como o vírus foi erradicado em 1978, presume-se que suas respostas representem a verdadeira memória imunológica, e não pela reestimulação, de tempos em tempos, pelo vírus da varíola. O estudo encontrou uma forte resposta de células T CD4 e CD8 de memória específicas para o vírus da vacínia 75 anos após a imunização original, e pela força dessas respostas estimou-se que a memória teve uma meia-vida aproximada entre 8 a 15 anos. A meia-vida representa o tempo no qual a resposta leva para reduzir 50% da sua força original. O título dos anticorpos antivirais permaneceram estáveis, sem declínio mensurável.

Esses estudos mostram que a memória imunológica não precisa ser mantida pela exposição repetida ao vírus infeccioso. Ao contrário, é provável que a memória seja mantida por linfócitos antígeno-específicos de vida longa, induzidos pela exposição original e que persistem em um estado de repouso até um segundo encontro com o patógeno. Enquanto a maioria das células de memória está em estado de repouso, estudos cuidadosos mostraram que uma pequena porcentagem está em divisão. Não está claro o que estimula essa divisão pouco frequente, mas é provável que as citocinas produzidas constitutivamente ou durante o curso de respostas imunes antígeno-específicas dirigidas a antígenos sem reatividade cruzada possam ser responsáveis. O número de células de memória para um dado antígeno é altamente regulado, permanecendo constante durante a fase de memória, a qual reflete o mecanismo de controle que mantém o balanço entre a proliferação e a morte celular.

A mensuração experimental da memória imunológica tem sido desenvolvida de vários modos. Métodos de transferência adotiva (ver Apêndice I, Seção A-42) de linfócitos de animais imunizados com antígenos simples, não-vivos, têm sido favorecidos para esse tipo de estudo, pois o antígeno não pode proliferar. Nesses experimentos, a existência de células T de memória é medida unicamente em termos de transferência de resposta específica de um animal imunizado, ou “sensibilizado”, para um receptor não-imunizado. Os animais que receberam células de memória possuem uma resposta mais rápida e mais robusta do que os controles que não receberam células ou que receberam células de animais não-imunes.

Experimentos como estes mostram que quando um animal é imunizado com um antígeno proteico, as células T auxiliares de memória surgem abruptamente e atingem o nível máximo em cerca de cinco dias. As células B antígeno-específicas de memória surgem alguns dias mais tarde, pois a ativação das células B não pode começar antes que as células T auxiliares estejam disponíveis, e as células B devem, então, ingressar em uma fase de proliferação e de seleção no tecido linfóide. Cerca de um mês após a imunização, as células B de memória estão presentes em seu nível máximo. Esses níveis são mantidos com pouca alteração durante toda a vida do animal. É importante reconhecer que a memória funcional pode incluir tanto os precursores para células de memória quanto as próprias células de memória. Esses precursores são provavelmente células B e T ativadas, cuja progênie se diferenciara, mais tarde, em células de memória. Assim, precursores para memória podem surgir logo após a imunização, mesmo que os linfócitos em repouso do tipo memória ainda não se tenham desenvolvido.

Nas seções seguintes, veremos em detalhe as modificações que ocorrem nos linfócitos depois da instrução antigênica e discutiremos os mecanismos que podem ser responsáveis por essas mudanças.

10-14 As respostas das células B de memória diferem das respostas das células B virgens

A memória imunológica das células B pode ser examinada *in vitro* através do isolamento das células B de camundongos imunizados e as reestimulando com antígeno em presença de células T auxiliares, específicas para o mesmo antígeno. A resposta observada deve-se às **células B de memória**. A resposta dessas células B instruídas pode ser comparada com a resposta de células B primárias vista nas células B isoladas de camundongos não-imunizados e estimuladas da mesma forma com o antígeno. É possível demonstrar que as células B de memória antígeno-específicas diferem quantitativa e qualitativamente das células B virgens (Figura 10.18). As células B que podem responder ao antígeno aumentam em frequência após a instrução em cerca de até 100 vezes. Elas também produzem anticorpos de afinidade alta e depois não instruem os linfócitos B como resultado do processo de maturação da afinidade. Assim, a expansão e a diferenciação clonal contribuem com a célula B de memória.

A resposta primária de anticorpos é caracterizada pela rápida produção de IgM, acompanhada pela resposta de IgG, devido à troca de classe, que ocorre um pouco depois (Figura 10.19). A resposta secundária dos anticorpos é caracterizada nos primeiros dias pela produção de pequenas quantidades de anticorpos IgM e quantidades maiores de IgG, com algum IgA e IgE. No início da resposta secundária, a fonte desses anticorpos são as células B de memória que já se desviaram da IgM para esses isotipos mais maduros e expressam IgG, IgA ou IgE em sua superfície, bem como um nível mais elevado de moléculas do MHC de classe II e B7.1 do que o característico para as células B virgens.

A média da afinidade dos anticorpos IgG aumenta durante a resposta primária e continua a aumentar durante o andamento da segunda e subsequentes respostas (ver Figura 10.19). A afinidade aumentada das células B de memória pelo antígeno e os níveis aumentados de expressão de MHC de classe II facilitam a captação e a apresentação do antígeno e permitem que as células B de memória iniciem suas interações críticas com as células T auxiliares, em doses menores de antígeno. Isso significa que a diferenciação das células B e a produção de anticorpos começam assim que ocorre a estimulação dos antígenos na resposta primária. A resposta imune secundária é caracterizada por uma mais vigorosa e precoce geração de plasmócitos na resposta primária, assim contabilizando para a quase imediata produção de IgG (ver Figura 10.19).

Figura 10.18 A geração de respostas secundárias de anticorpos de células B de memória é diferente da geração da resposta de anticorpos primária. Essas respostas podem ser estudadas e comparadas isolando-se as células B de camundongos imunizados e não-imunizados, estimulando-as em cultura na presença de células T efetoras armadas antígeno-específicas. A resposta primária normalmente consiste em moléculas de anticorpos feitas por células plasmáticas derivadas de um número relativamente grande de diferentes células B precursoras. Os anticorpos são de afinidade relativamente baixa, com poucas mutações somáticas. A resposta secundária deriva de poucas células B precursoras com maior afinidade, que sofreram uma significativa expansão clonal. Seus receptores e anticorpos são de alta afinidade para o antígeno e mostram muitas mutações somáticas. Assim, há normalmente um aumento de apenas 10-100 vezes na frequência de células B disponíveis após a sensibilização pelo antígeno; contudo, a qualidade da resposta de anticorpos é radicalmente alterada, de modo que esses precursores induzem uma resposta.

	Fonte das células B	
	Doador não-imunizado, resposta primária	Doador imunizado, resposta secundária
Frequência de células B específicas	$1:10^4 - 1:10^5$	$1:10^2 - 1:10^3$
Isotipo de anticorpo produzido	IgM > IgG	IgG, IgA
Afinidade do anticorpo	Baixa	Alta
Hipermutação somática	Baixa	Alta

A distinção entre as respostas de anticorpos primária e secundária é vista mais claramente naqueles casos em que a resposta primária é dominada por anticorpos intimamente relacionados, mostrando pouca ou nenhuma hipermutação somática. Isso ocorre em linhagens endocruzadas de camundongos, em resposta a certos haptenos que são reconhecidos por um grupo limitado de células B virgens. Esses anticorpos são codificados pelos mesmos genes V_H e V_L em todos os animais da linhagem, sugerindo que essas regiões variáveis podem ter sido selecionadas durante a evolução para o reconhecimento de determinantes em patógenos que possuem reatividade cruzada com alguns haptenos. Como resultado da uniformidade dessas respostas primárias, as modificações nas moléculas de anticorpos produzidas em respostas secundárias aos mesmos antígenos são fáceis de observar. Essas diferenças incluem não apenas numerosas mutações somáticas nos anticorpos que contêm as regiões variáveis dominantes, mas também o acréscimo de anticorpos contendo segmentos gênicos V_H e V_L não-detectados na resposta primária. Acredita-se que esses derivem de células B que foram ativadas em baixa frequência durante a resposta primária, não foram detectadas e se diferenciaram em células B de memória.

10-15 Imunizações repetidas levam ao aumento da afinidade do anticorpo, devido à hipermutação somática e à seleção pelo antígeno nos centros germinativos

Nas respostas imunes secundárias e subsequentes, quaisquer anticorpos que persistiram de respostas prévias são imediatamente disponíveis a se ligarem a outro patógeno. Esses anticorpos desviam o antígeno aos fagócitos, para degradação e eliminação (ver Seção 9-22), e se há uma quantidade suficiente de anticorpos preexistentes para eliminar ou inativar o patógeno, é possível que não ocorra uma resposta imune secundária. Se o antígeno persiste, uma resposta secundária das células B será iniciada nos órgãos linfoides periféricos. Os anticorpos produzidos pelas células plasmáticas na resposta primária e no início da resposta secundária desempenham um papel importante no direcionamento da maturação da afinidade na resposta secundária (ver Figura 10.19). Isso ocorre porque somente as células B, cujos receptores se ligam ao antígeno com suficiente avides para competir com o anticorpo preexistente, pegarão o antígeno não-complexado, o processarão em pequenos fragmentos e o apresentarão em sua superfície – podendo, assim, ser auxiliado pelas células T.

Como a resposta imune primária, a resposta secundária das células B começa com a proliferação das células B e T na interface das zonas das células B e T. As células T de memória podem entrar nos tecidos não-linfoides como o resultado de mudanças das moléculas de superfície nas células que afetam a migração e o alojamento (ver Seção 10-6). Acredita-se que as células B de memória continuam a recircular pelos mesmos compartimentos linfoides secundários que contêm as células B virgens, principalmente folículos do baço, dos linfonodos e das placas de Peyer da mucosa intestinal. Algumas células B de memória podem também ser encontradas nas zonas marginais do baço (ver Figura 1.19), embora ainda não esteja claro se essas representam uma subpopulação distinta de células B de memória.

As células B de memória que descobriram o antígeno apresentam o complexo peptídeo:MHC de classe II a sua célula T auxiliar circundante e penetram nos centros germinais. O contato entre as células B apresentadoras de antígeno e as células T auxiliares leva a um câmbio de sinais ativadores e a uma rápida proliferação das células B ativadas antígeno-específicas e das células T auxiliares.

Como a alta afinidade das células B de memória compete mais efetivamente pelos antígenos, somente essas células B são eficientemente estimuladas na resposta imune secundária. As células B reativadas que ainda não sofreram di-

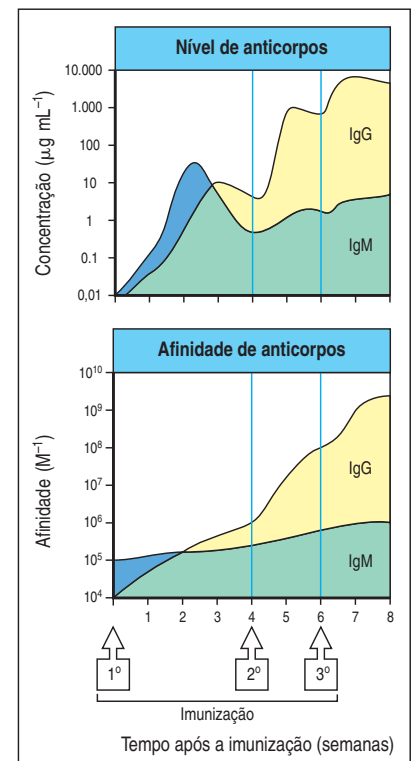


Figura 10.19 Tanto a afinidade quanto a quantidade de anticorpos aumentam com as repetidas imunizações. O quadro superior mostra o aumento na quantidade de anticorpos com o tempo após imunizações primária (1ª), secundária (2ª) e terciária (3ª); o quadro inferior mostra o aumento na afinidade dos anticorpos (maturação da afinidade). A maturação da afinidade é vista principalmente no anticorpo IgG (assim como em IgA e em IgE, que não estão demonstradas aqui) vindo de células B maduras que sofreram troca de isotipo e hipermutação somática para produzir anticorpos de afinidade mais alta. O sombreamento azul representa IgM; o amarelo, IgG, e o verde, a presença de ambos, IgG e IgM. Apesar de alguma maturação da afinidade ocorrer na resposta primária de anticorpos, ela ocorre principalmente em respostas posteriores a repetidas injeções do antígeno. Note que os gráficos estão em escala logarítmica; contrariamente, seria impossível de representar o aumento total em torno do dobro de um milhão na concentração do anticorpo específico IgG em relação ao seus níveis iniciais.

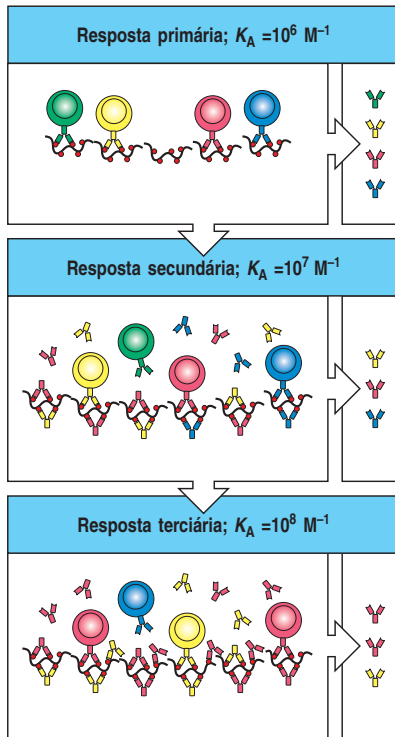


Figura 10.20 O mecanismo de maturação da afinidade em uma resposta de anticorpos. No início de uma resposta primária, as células B com receptores de uma ampla variedade de afinidades (K_A), a maioria dos quais irão ligar-se ao antígeno com baixa afinidade, capturá-lo e apresentá-lo às células T auxiliares, ativando-se para produzir anticorpos de afinidade relativamente baixa e variada (quadro superior). Esses anticorpos ligam e eliminam o antígeno, de modo que somente aquelas células B com receptores de afinidade mais elevada podem continuar capturando o anti-

geno e interagindo efetivamente com as células T auxiliares. Tais células B serão, então, selecionadas para sofrer posterior diferenciação e expansão clonal, e os anticorpos que elas produzem dominarão uma resposta secundária (quadro central). Esses anticorpos de afinidade mais elevada irão, por sua vez, competir pelo antígeno e selecionar para ativação das células B portadoras dos receptores de afinidade ainda mais elevada durante a resposta terciária (quadro inferior).

ferenciação em plasmócito migram para os folículos e se tornam células B germinativas. Lá, entram em uma segunda fase proliferativa, durante a qual o DNA que codifica seus domínios V de imunoglobulinas sofre hipermutação somática, antes que as células B se diferenciem em células plasmáticas secretoras de anticorpos (ver Seção 9-8). A afinidade do anticorpo produzido aumenta progressivamente, uma vez que somente as células B com receptores de antígeno de alta afinidade podem ligar-se ao antígeno eficientemente e serem estimuladas a proliferar pelas células T auxiliares antígeno-específicas nos centros germinativos (Figura 10.20).

10-16 As células T de memória são mais frequentes e possuem necessidades de ativação e proteínas de superfície celular distintas que as diferenciam das células T efetoras

Uma vez que o receptor das células T não sofre troca de isotipo ou maturação da afinidade, as células T de memória são mais difíceis de caracterizar do que as células B de memória. Após a imunização, o número de células T reativas a um antígeno aumenta marcadamente como as células T efetoras são produzidas, e, após, diminui a um nível de 100 a 1.000 vezes maior do que a frequência inicial pelo resto da vida do animal ou ser humano (Figura 10.21). Essas células que persistem são designadas como **células T de memória**. Elas são células T efetoras de vida longa com propriedades distintas em termos da expressão de moléculas de superfície, resposta ao estímulo e expressão de genes que controlam a sobrevivência celular. No final, suas proteínas de superfície são similares às daquelas das células efetoras, mas existem algumas diferenças (Figura 10.22). No caso das células B, a distinção entre células efetoras e células de memória é mais óbvia e tem sido reconhecida já há algum tempo, porque as células B efetoras, como vimos no Capítulo 9, são células plasmáticas diferenciadas que já foram ativadas para secretar anticorpos até a morte.

O principal problema nos experimentos que visam a estabelecer a existência das células T de memória é o fato de que a maioria dos ensaios da função das células T efetoras leva vários dias, durante os quais as possíveis células T de memória são reinduzidas ao estado de célula efetora. Assim, os testes que requerem vários dias não diferenciam as células efetoras preexistentes das células T de memória porque as células de memória podem adquirir atividade efetora durante o período do ensaio. Esse aspecto, porém, não se aplica às células T efetoras citotóxicas, que podem programar uma célula-alvo para lise em cinco minutos, embora as células T CD8 de memória necessitam ser reativadas para se tornarem citotóxicas. Assim,

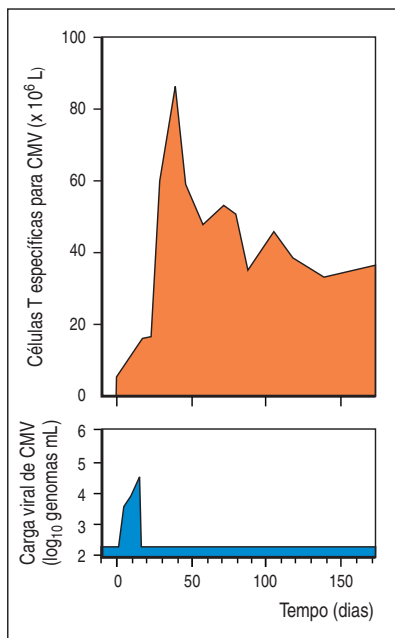


Figura 10.21 Geração de células T de memória após uma infecção viral. Após uma infecção, nesse caso a reativação de um citomegalovírus (CMV) latente, o número de células T específicas para o antígeno viral aumenta dramaticamente e, então, cai, mantendo

um nível constante de células T de memória. O gráfico superior mostra o número de células T (em laranja); o inferior mostra o curso da infecção viral (em azul), como estimado pela quantidade de DNA viral no sangue. (Dados cortesia de G. Aubert.)

Molécula	Virgem	Efetora	Memória	Comentários
CD44	+	+++	+++	Molécula de adesão celular
CD45RO	+	+++	+++	Modula sinalização pelo TCR
CD45RA	+++	+	+++	Modula sinalização pelo TCR
CD62L	+++	–	Alguma +++	Receptor de alojamento no linfonodo
CCR7	+++	+/-	Alguma +++	Receptor de quimiocina para alojamento no linfonodo
CD69	–	+++	–	Antígeno de ativação precoce
Bcl-2	++	+/-	+++	Promove sobrevivência celular
Interferon- γ	–	+++	+++	Citocina efetora; mRNA presente e proteína produzida na ativação
Granzima B	–	+++	+/-	Molécula efetora para citotoxicidade
FasL	–	+++	+	Molécula efetora para citotoxicidade
CD122	+/-	++	++	Parte do receptor para IL-15 e IL-2
CD25	–	++	–	Parte do receptor para IL-2
CD127	++	–	+++	Parte do receptor para IL-7
Ly6C	+	+++	+++	Proteína ligada a GPI
CXCR4	+	+	++	Receptor para a quimiocina CXCL12; controla migração para tecidos
CCR5	+/-	++	Alguma +++	Receptor para quimiocina CCL3 e CCL4; migração para tecidos

Figura 10.22 A expressão de muitas moléculas de superfície celular se altera quando células T virgens se tornam células T de memória. As modificações incluem aumentos em moléculas que controlam a adesão da célula T às células apresentadoras de antígeno e a células endoteliais; moléculas como os receptores de quimiocinas que afetam a migração aos sítios de inflamação; fatores e receptores que promovem a sobrevivência de células de memória; e proteínas envolvidas em funções efetoras, como a granzima B. Algumas modificações também aumentam a sensibilidade da célula T de memória à estimulação pelo antígeno. Muitas dessas mudanças também são vistas em células que foram ativadas para se tornarem células T efetoras armadas, mas algumas mudanças, como a expressão de CD25 e CD69, são específicas para as células efetoras, ao passo que outras, como a expressão do fator de sobrevivência Bcl-2, são limitadas às células de memória de vida longa. A tabela representa um quadro geral que se aplica tanto a células T CD4 como CD8 em camundongos e no homem, mas alguns detalhes que podem diferir entre essas subpopulações celulares foram omitidos para simplificação.

suas ações citotóxicas aparecerão mais tarde do que aquelas células preexistentes efetoras, mesmo que elas possam se tornar ativadas sem a síntese de DNA, como demonstrado por estudos realizados na presença de inibidores mitóticos.

Recentemente, foi possível identificar clones específicos das células T CD8 corando-as com complexos MHC:peptídeo tetraméricos (ver Apêndice I, Seção A-28). Descobriu-se que o número de células T CD8 antígeno-específicas aumenta dramaticamente durante uma infecção e, então, cai até 100 vezes; contudo, esse novo nível é distintamente maior do que o anterior à instrução. Essas células continuam a expressar alguns marcadores característicos das células ativadas, como o CD44, mas param de expressar outros marcadores de ativação, como o CD69. Além disso, elas expressam mais Bcl-2, uma proteína que promove a sobrevivência celular e pode ser responsável pela longa meia-vida das células CD8 de memória.

A subunidade – do receptor IL-7 (IL-7R– ou CD127) pode ser um bom marcador para as células T ativadas que se tornarão células de memória de longa duração (ver Figura 10.22). As células T virgens expressam IL-7R α , mas ele é rapidamente perdido na ativação e não é expresso pela maioria das células T efetoras. Por exemplo, durante o pico da resposta efetora contra o vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) em camundongos, em torno do sétimo dia de infecção, uma pequena po-

pulação de aproximadamente 5% de células T CD8 efetoras expressam altos níveis de IL-7R α . A transferência adotiva destas células, mas não das células T efetoras expressando baixos níveis de IL-7R α , poderia fornecer a imunidade funcional das células T CD8 aos camundongos não-infectados (Figura 10.23). Este experimento sugere que a manutenção precoce, ou reexpressão de IL-7R α identifica células T CD8 efetoras que geram as células T de memória, embora ainda não se saiba se e como este processo é regulado. As células T de memória são mais sensíveis à reestimulação pelo antígeno do que as células T virgens, e elas produzem mais rápida e vigorosamente citocinas como INF- γ em resposta à estimulação.

O problema mais difícil é avaliar as respostas das células T CD4, em parte porque suas respostas são menores do que as respostas das células T CD8 e também porque, até recentemente, não havia reagentes peptídeo:MHC de classe II semelhantes aos tetrâmeros peptídeo:MHC de classe I que podem ser usados para detectar as células T antígeno-específicas. Apesar disso, a transferência e a sensibilização de células T virgens portando transgenes para o receptor de célula T, que confere a essas células uma especificidade conhecida por um complexo MHC:peptídeo, tornou possível a visualização das células T CD4. Elas surgem como uma população celular de vida longa que compartilha algumas das características das células T efetoras ativadas, mas difere destas por necessitar de reestímulo adicional antes de agir sobre as células-alvo. As modificações em três proteínas de superfície celular – selectina-L, CD44 e CD45 – que ocorrem nas supostas células de memória T CD4 após exposição do antígeno são particularmente significativas. A selectina-L é perdida na maioria das células T CD4 de memória, ao passo que os níveis de CD44 aumentam em todas as células T de memória; essas mudanças contribuem para o direcionamento da migração das células T de memória do sangue para os tecidos. A isoforma da CD45 se altera devido a uma união alternativa de éxons que codificam o domínio extracelular da CD45, levando a isoformas, como CD45RO, que se ligam ao receptor das células T e facilitam o reconhecimento do antígeno (Figura 10.22). Essas alterações são características de células que foram ativadas para se tornarem células T efetoras; porém, algumas das células em que ocorreram essas modificações possuem muitas características das células T CD4 em repouso, sugerindo que elas representam células T CD4 de memória. Somente após a reexposição ao antígeno em uma célula apresentadora de antígeno profissional, elas atingem o estado de célula T efetora e adquirem todas as características de células T_H2 ou T_H1, secretando IL-4 e IL-5, ou INF- γ e TNF- β , respectivamente.

Portanto, parece razoável designar essas células como células T de memória, supondo que essa célula T CD4 virgem possa se diferenciar em célula T efetora ou em célula T de memória, e possa depois ser ativada ao *status* de efetora. Assim como nas células T CD8 de memória, este campo está passando por uma revolução pela coloração direta das células T CD4 com tetrâmero de MHC de classe II:peptídeo (ver Apêndice I, Seção A-28). Essa técnica permitirá não somente identificar células T CD4 antígeno-específicas, mas também, usando a coloração

Figura 10.23 A expressão do receptor de IL-7 (IL-7R) indica qual célula T CD8 efetora pode gerar uma resposta de memória mais vigorosa. Os camundongos transgênicos que expressam o receptor de célula T (TCR) específico para o antígeno viral do vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) foram infectados, e as células efectoras foram coletadas no décimo primeiro dia. As células T CD8 efectoras que expressaram elevados níveis de IL-7R (IL-7R^{hi}, em azul) foram separadas e transferidas para um grupo de camundongos virgens, e as células T CD8 efectoras que expressavam baixos níveis de IL-7R (IL-7R^{lo}, em verde) foram transferidas para outro grupo. Três semanas após a infecção, os camundongos foram desafiados com uma bactéria geneticamente modificada para expressar o antígeno viral original, e o número de células T responsivas que foram transferidas (detectadas através de suas expressões do TCR transgênico) foram mensuradas em várias fases após o desafio. Somente as células efectoras IL-7R^{lo} puderam gerar uma expansão robusta de células T CD8 após o segundo desafio.

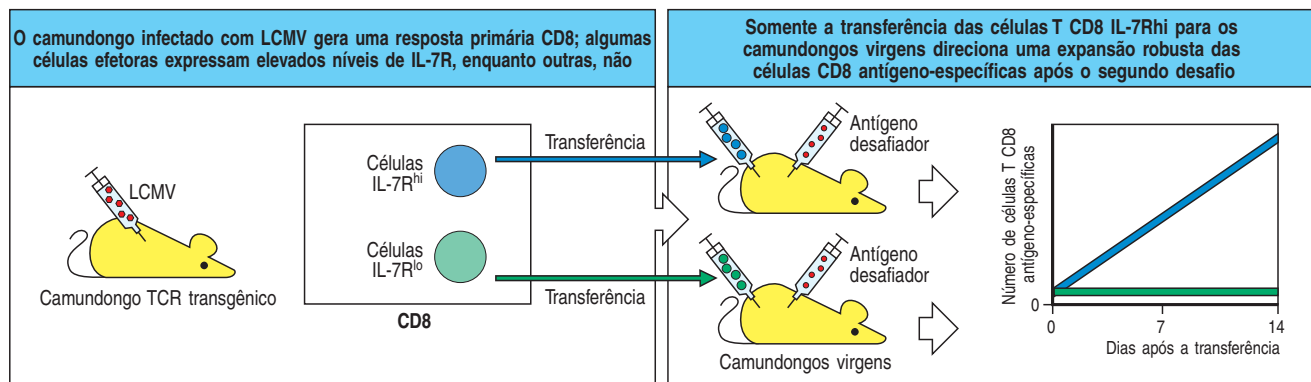


Figura 10.24 As células T virgens e as células T de memória têm requisitos diferentes para a sobrevivência. Para a sobrevivência destas células na periferia, as células T virgens requerem estimulação periódica com as citocinas IL-7 e IL-15, e com antígenos próprios apresentados pelas moléculas do MHC. Ao instruí-las com seus antígenos específicos, as células T virgens se dividem e se diferenciam. A maior parte de sua progênie se diferencia em células efetoras

de vida relativamente curta, mas algumas se tornam células T de memória de vida longa, que necessitam serem sustentadas por citocinas, mas não requerem contato com o complexo peptídeo próprio: MHC próprio puramente para sobreviver. Entretanto, o contato com antígenos próprios parece ser necessário para que as células T de memória continuem a proliferar, mantendo assim seus números no conjunto de células de memória.

de citocinas intracelulares (ver Apêndice I, Seção A-27), é possível determinar se elas são células T_H1 ou T_H2 . O progresso na identificação dos fenótipos das células T CD4 aumentará nossos conhecimentos a respeito dessas células, até hoje misteriosas, e poderá contribuir com informações valiosas a respeito das células T CD4 efetoras, virgens e de memória.

Os mecanismos homeostáticos que governam a sobrevivência das células T de memória diferem dos mecanismos das células T virgens. A célula T de memória divide-se mais frequentemente que a célula T virgem, e sua expansão é controlada pelo balanço entre a proliferação e a morte celular. Assim como nas células T virgens, a sobrevivência das células T de memória requer a estimulação das citocinas IL-7 e IL-15. A citocina IL-7 é requerida para a sobrevivência das células de memória T CD4 e CD8, e, além disso, a IL-15 é crítica para a sobrevivência a longo prazo e proliferação das células T de memória sob condições normais. Para as células T CD4, o papel da IL-15 ainda é controverso.

Assim como na estimulação das citocinas, as células T virgens requerem o contato com o próprio complexo peptídeo:MHC para sua sobrevivência a longo prazo na periferia (ver Seção 7-29), mas parece que as células T de memória não têm esse requisito. Foi descoberto que, contudo, as células T de memória sobreviventes após a transferência ao hospedeiro MHC deficiente têm alguns defeitos em algumas funções típicas destas células, indicando que a estimulação pelo próprio complexo peptídeo:MHC pode ser requerida para sua continuada proliferação e função (Figura 10.24).

10-17 As células T de memória são heterogêneas e incluem memória central e populações de memórias efetoras

Experimentos recentes mostraram que as células T CD4 e as CD8 podem diferenciar-se em dois tipos de células de memória, com características de ativação distintas (Figura 10.25). Um tipo é chamado de **célula de memória efetora**, porque pode rapidamente maturar em células T efetoras e secretar grandes quantidades de IFN- γ , IL-4 e IL-5 logo após a reestimulação. Essas células não possuem o receptor de quimiocina CCR7, mas expressam altos níveis de integrinas β -1 e β -2, bem como receptores para quimiocinas inflamatórias. Este padrão sugere que essas células de memória efetoras são especializadas para uma rápida entrada nos tecidos inflamados. O outro tipo é chamado de **células de memória central**. Elas expressam o receptor CCR7 e recirculam mais facilmente para as zonas T dos tecidos linfoides secundários, assim como as células T virgens. Essas células de memória central são muito sensíveis à ligação cruzada do receptor de célula T e respondem rapidamente, regulando positivamente o CD40L. Entretanto, elas levam mais tempo para se diferenciarem em células efetoras e não secretam tanta citocina como as células de memória efetoras logo após a reestimulação.

A distinção entre as células de memória central e as células de memória efetora foi feita em humanos e camundongos. Contudo, esta distinção geral não se aplica em cada subpopulação na população. Dentro das subpopulações de células de memória central que expressam CCR7 existem diferenças na expressão de outros marcadores, particularmente os receptores para outras citocinas. Por exemplo,

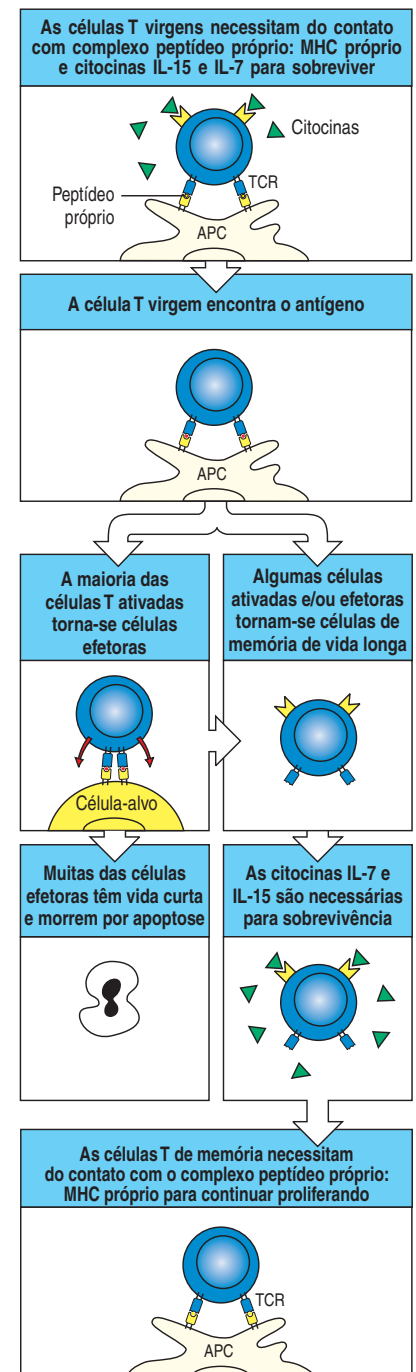
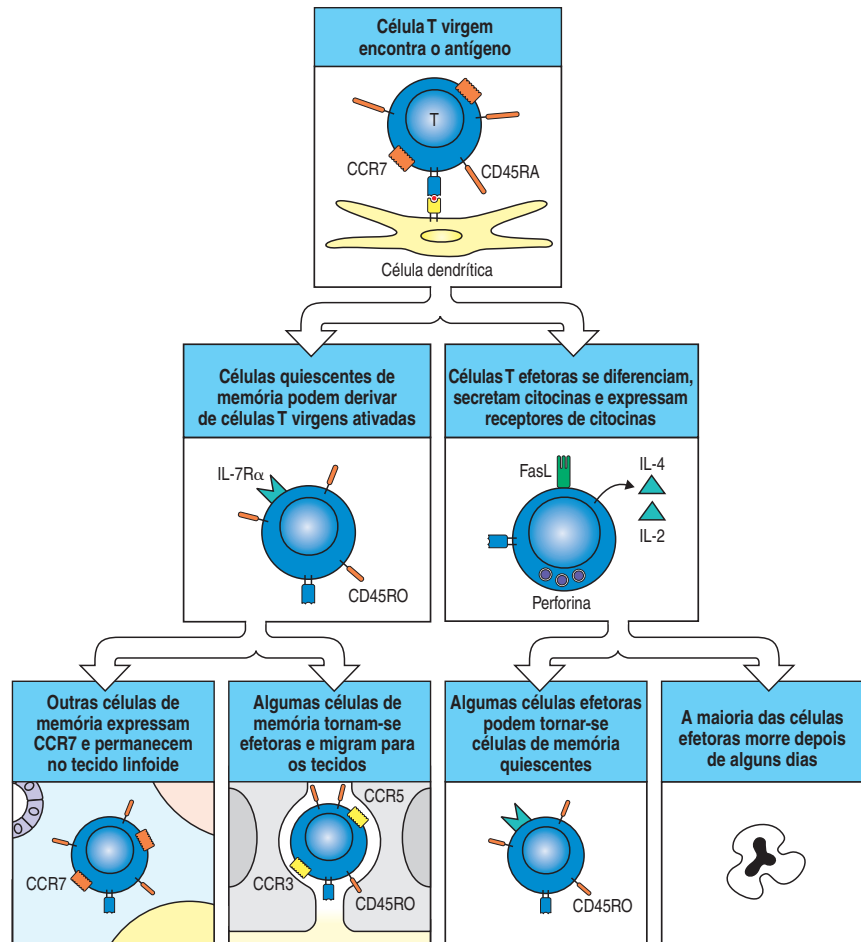


Figura 10.25 As células T podem diferenciar-se em diferentes tipos de células de memória e subpopulações de células centrais de memória distintas através da expressão do receptor de quimiocina CCR7. As células de memória quiescentes expressando a proteína de superfície característica CD45RO podem surgir de células efetoras ativadas (metade direita do diagrama) ou diretamente de células T virgens ativadas (metade esquerda do diagrama). Dois tipos de células T de memória podem derivar de células de memória quiescentes. As células centrais de memória expressam CCR7 e permanecem nos tecidos linfoides periféricos após reestimulação. O outro tipo de células de memória matura rapidamente em células T efetoras após reestimulação e secreta grandes quantidades de IFN- γ , IL-4 e IL-5. Elas não expressam o receptor CCR7, mas expressam receptores (CCR3 e CCR5) para quimiocinas inflamatórias.



dentro das células de memória central positivas para CCR7, há uma subpopulação de células que expressam CXCR5, um receptor para CXCL13 que é uma quimiocina produzida nos folículos das células B. Estas células T de memória positivas para CXCR5 foram chamadas de **células auxiliares foliculares**. Elas produzem IL-2 e fornecem auxílio às células B.

Quando estimuladas pelo antígeno, as células de memória central perdem rapidamente a expressão de CCR7 e se diferenciam em células de memória efetoras. Estas também possuem heterogeneidade na expressão dos seus receptores de quimiocinas e foram classificadas de acordo com o receptor de quimiocina típico para T_H1 , como CCR5, e para T_H2 , como CCR4. As células de memória central ainda não estão comprometidas com uma linhagem particular efetora, e mesmo as células de memória efetoras não estão totalmente comprometidas à linhagem T_H1 ou T_H2 . Entretanto, existe alguma correlação entre a produção de células T_H1 ou T_H2 e a expressão de receptores de quimiocina.

10-18 A célula T CD4 auxiliar é necessária para a célula T CD8 de memória e envolve a sinalização do receptor CD40 e da interleucina IL-2

Descrevemos como as respostas primárias das células T CD8 à *Listeria monocytogenes* podem ocorrer nos camundongos que possuem a ausência das células T CD4. Após o sétimo dia de infecção, o tipo selvagem do camundongo com a ausência das células T CD4 apresentam expansão e atividade equivalentes às células T CD8 efetoras patógeno-específicas (ver Seção 10-8). Elas não são, todavia, igualmente hábeis de gerarem células T CD8 de memória. Os camundongos com

a ausência de células T CD4 devido à deficiência no MHC de classe II geram uma resposta secundária mais fraca, caracterizada por um menor número de células T CD8 de memória específica ao antígeno. Neste experimento, a *Listeria* carregava um gene para a proteína ovalbumina, e foi a resposta a essa proteína que foi mensurada como o marcador das células T CD8 de memória (Figura 10.26). A ausência das células T CD4 nestes camundongos está presente durante a resposta primária e secundária; então, a necessidade das células T CD4 poderia ser tanto na programação inicial das células T CD8 como durante sua primeira ativação para o desenvolvimento da memória, ou, alternativamente, em fornecer auxílio somente durante a resposta de memória secundária.

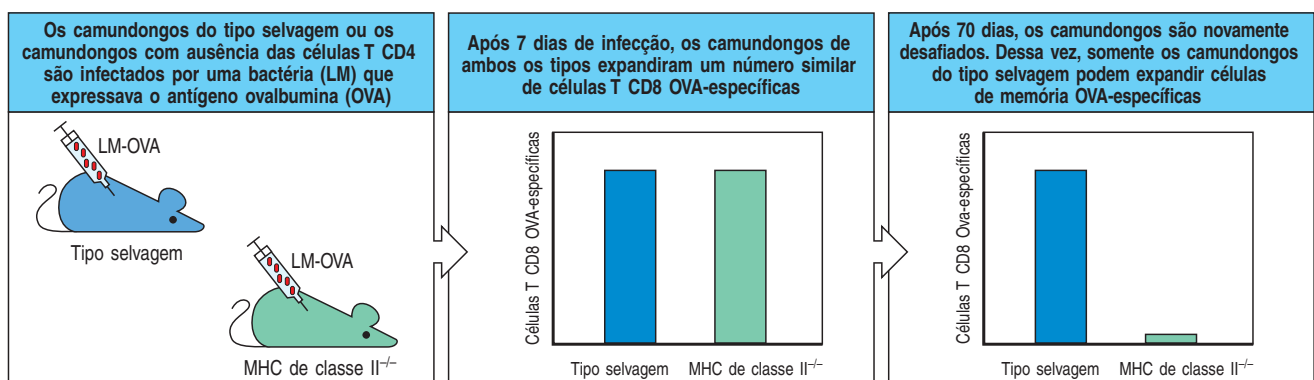
Esta questão foi resolvida pela observação de que as células T CD8 de memória, que se desenvolveram sem o auxílio das CD4, mostraram uma grande diminuição da habilidade de proliferar mesmo após serem transferidas para os camundongos do tipo selvagem. Isto indica que o que é deficiente é a programação para se tornarem células de memória, e não simplesmente a ausência do auxílio das células T CD4 no momento da resposta secundária. A necessidade do auxílio das células T CD4 na geração das células CD8 de memória também foi demonstrada através de experimentos nos quais as células T CD4 foram depletadas pelo tratamento com anticorpos ou nos quais os camundongos eram deficientes do gene CD4. Estes experimentos indicam que o auxílio das células T CD4 é necessário para programar as células T CD8 virgens na direção de se tornarem hábeis a gerar células de memória capazes de gerarem expansão na resposta imune secundária.

Os mecanismos que levam a produzir este efeito nas células T CD4 ainda não são totalmente compreendidos, mas é possível que envolvam pelo menos dois tipos de sinais das células T CD8 – aquele recebido pelo receptor CD40 e pelo receptor da IL-2. As células T CD8 que não expressam CD40 não estão hábeis a gerar células T de memória. Embora muitas células possam potencialmente expressar o ligante para CD40 necessário para estimulá-lo, é mais provável que as células T CD4 sejam a fonte para esse sinal.

A sinalização necessária de IL-2 para a programação das células CD8 de memória foi descoberta através das células T CD8 geneticamente deficientes na subunidade IL-2R α , que, portanto, não estão hábeis a responder à IL-2. Já que a sinalização de IL-2R α é necessária ao desenvolvimento das células T_{reg}, os camundongos com ausência de IL-2R α desenvolvem a doença linfoproliferativa. Contudo, essa doença não se desenvolve nos camundongos quiméricos que possuem na medula óssea as células do tipo selvagem e as células deficientes em IL-2R α , e estas quimeras podem ser usadas para se estudar o comportamento da deficiência de IL-2R α . Quando esses camundongos quiméricos eram infectados com o vírus da cariomeningite linfocítica (LCMV) e suas respostas foram testadas, as respostas CD8 de memória eram deficientes especificamente nas células T com ausência de IL-2R α .

As células T CD4 também parecem fornecer auxílio na manutenção do número de células T CD8 de memória, e isso parece se distinguir do efeito que elas exer-

Figura 10.26 As células T CD4 são necessárias ao desenvolvimento das células T CD8 funcionais. Os camundongos que não expressam moléculas do MHC de classe II (MHCII^{-/-}) falharam em desenvolver as células T CD4. Os camundongos selvagens e MHCII^{-/-} foram infectados com *Listeria monocytogenes* que expressavam o antígeno ovalbumina (LM-OVA). Após 7 dias, o número de células T CD8 OVA-específicas podem ser mensuradas usando tetrâmeros MHC específicos que contêm o peptídeo OVA, e portanto, ligam-se a receptores das células T que reagem com seus antígenos. Após 70 dias da infecção, os camundongos com ausência das células T CD4 têm o mesmo número de células T CD8 OVA-específicas que os camundongos selvagens. Contudo, quando os camundongos se recuperavam no período de 60 dias, durante o qual as células T de memória se desenvolvem, e são novamente desafiados com LM-OVA, os camundongos com a ausência das células T CD4 falharam em expandir as células de memória T CD8 específicas a OVA, ao passo que há uma forte resposta CD8 de memória nos camundongos selvagens.



cem na programação das células T CD8 virgens a se tornarem células de memória. Quando as células T CD8 de memória são transferidas para camundongos virgens do ponto de vista imune, a presença ou ausência das células T CD4 influenciam na manutenção das células CD8 de memória.

A transferência das células CD8 de memória para camundongos com ausência das células T CD4 é seguido por um decréscimo gradual no número de células de memória em comparação à transferência similar para camundongos do tipo selvagem. As células CD8 efetoras, transferidas para camundongos com a ausência das células T CD4, sofriam relativo dano. Estes experimentos mostram que as células T CD4 ativadas durante a resposta imune sofreram um significativo impacto na quantidade e na qualidade da resposta das células T CD8, mesmo quando elas não eram necessárias à ativação inicial das células T CD8. As células T CD4 auxiliam na programação das células CD8 a formarem células T de memória, a promoverem atividade efetora eficiente e a manter o número das células T de memória.

10-19 Em indivíduos imunocompetentes, a resposta secundária e as subsequentes são mediadas principalmente por linfócitos de memória

No curso normal de uma infecção, um patógeno primeiramente prolifera até um nível suficiente para desencadear uma resposta imune adaptativa e, então, estimula a produção de anticorpos e células T efetoras que o eliminam do corpo. A maioria das células T efetoras subsequentemente morre, e os níveis do anticorpo declinam gradualmente após o patógeno ser eliminado, pois os antígenos que desencadearam a resposta não estão mais presentes no nível necessário para mantê-los. Podemos pensar nisso como uma inibição da resposta por retroalimentação. Porém, as células T e B de memória permanecem e mantêm uma capacidade ampliada de montar uma resposta a uma recidiva da infecção pelo mesmo patógeno.

O anticorpo e os linfócitos de memória remanescentes, em um indivíduo imunizado, também impedem a ativação de células B e T virgens pelo mesmo antígeno. Isso pode ser demonstrado transferindo-se passivamente anticorpos ou células T efetoras aos receptores virgens; quando o receptor é imunizado com o mesmo antígeno, os linfócitos virgens não respondem. As respostas a outros antígenos não são afetadas.

Este fenômeno foi posto em prática para prevenir a resposta das mães Rh⁻ a seus filhos Rh⁺, que pode causar a doença hemolítica no recém-nascido (ver Apêndice I, Seção A-11). Se um anticorpo anti-Rh é dado à mãe antes que ela reaja às hemácias de seu filho, sua resposta será inibida. O mecanismo dessa supressão envolve, provavelmente, a eliminação mediada por anticorpo e a destruição das hemácias da criança, evitando que células B e T virgens produzam uma resposta imune. As respostas das células B de memória não são inibidas pelo anticorpo contra o antígeno, de modo que as mães Rh⁻ em risco devem ser identificadas e tratadas antes que ocorra uma resposta. As células B de memória são muito mais sensíveis, em função de sua alta afinidade e de alterações na sinalização por meio de seus receptores de células B, para quantidades menores de antígenos que não podem ser eficientemente eliminados pela transferência passiva de anticorpos anti-Rh. A capacidade das células B de memória de serem ativadas para produzir anticorpos, mesmo quando expostas a anticorpos preexistentes, também permite a resposta secundária de anticorpos em indivíduos já imunes.

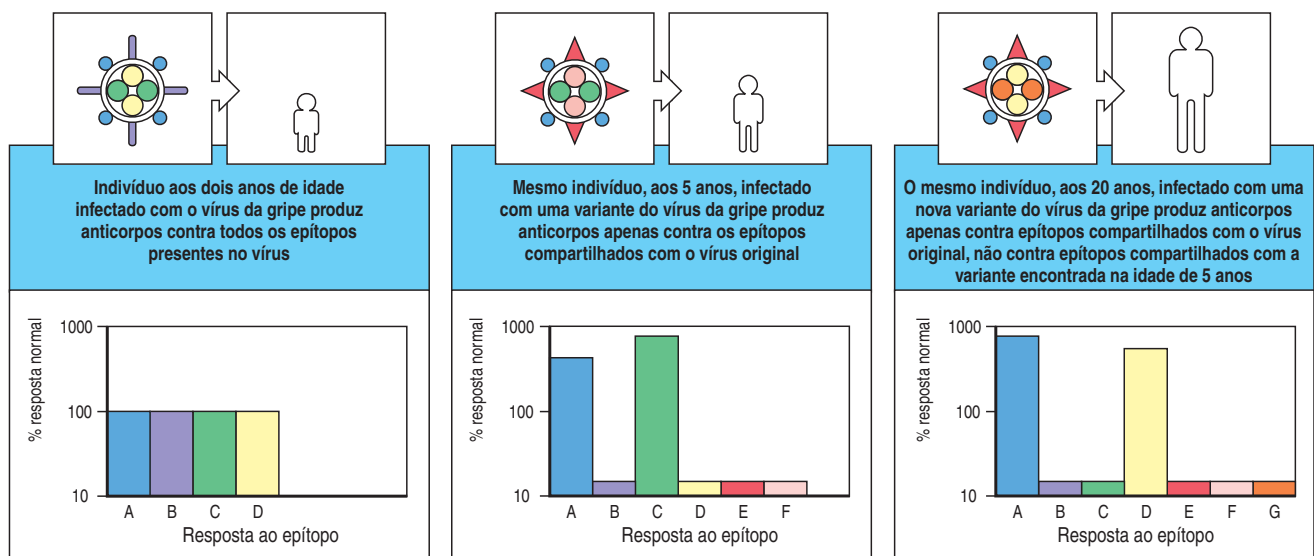
A presença de células T de memória antígeno-específicas previne a ativação das células T virgens ao mesmo antígeno, como mostrado na supressão da ativação das células T virgens após a transferência adotiva de células para camundongos singênicos virgens. É possível que, uma vez ativadas, essas células T CD8 de memória reapresentem atividade citotóxica suficientemente rápida para matar as células apresentadoras de antígeno, como as células dendríticas, necessárias para ativar as células T CD8 virgens.

Esses mecanismos supressores também podem explicar o fenômeno conhecido como **pecado original antigênico**. Esse termo foi cunhado para descrever a tendência das pessoas de produzir anticorpos somente para epítomos expressos na primeira variante do vírus influenza ao qual foram expostas, mesmo em infecções subsequentes com variantes que portam epítomos adicionais, altamente imunogênicos (Figura 10.27). Os anticorpos contra o vírus original tenderão a suprimir a resposta das células B virgens específicas para os novos epítomos. Isso pode beneficiar o hospedeiro, por utilizar somente aquelas células B que podem responder mais rápida e efetivamente ao vírus. Esse padrão é rompido apenas se a pessoa é exposta a um vírus influenza que não tem nenhum epítopo observado na infecção original, pois agora nenhum anticorpo preexistente se liga ao vírus, e as células B virgens são capazes de responder a ele.

Resumo

A imunidade protetora contra a reinfecção é uma das consequências mais importantes da imunidade adaptativa. A imunidade protetora depende não apenas de anticorpos pré-formados e células T efetoras, mas também do estabelecimento de uma nova população de linfócitos que medeia a memória imunológica duradoura. A capacidade de responder rapidamente à reestimulação com o mesmo antígeno pode ser transferida para recipientes virgens por meio de células B e T instruídas. As alterações precisas que distinguem os linfócitos virgens, efetores e de memória estão sendo caracterizadas, e incluem a regulação e a expressão dos receptores para as citocinas, como IL-7, que ajudam a manter estas células, e a regulação dos receptores para as quimiocinas, como CCR7, que distinguem entre as populações funcionais das células de memória. Com o surgimento de reagentes específicos para receptores – tetrâmeros para MHC –, a análise das contribuições relativas da expansão clonal e da diferenciação no fenótipo de memória estão sendo esclarecidas. As células B de memória também podem ser diferenciadas pelas modificações em seus genes de imunoglobulinas, devido à mudança de isotipo e à hipermutação somática, e as respostas imunes secundárias e subsequentes são caracterizadas por anticorpos com afinidade crescente ao antígeno. O complexo entre as células T CD4 e CD8 na regulação da memória está sendo esclarecido. Embora as células T CD8 possam gerar resposta primária efetora na ausência do auxílio das células T CD4, está tornando-se claro que as células T CD4 têm um papel importante na regulação das células T de memória. Estas questões são críticas no entendimento, por exemplo, de como fazer vacinas efetivas contra doenças como HIV/AIDS.

Figura 10.27 Quando indivíduos que já foram infectados com uma variante do vírus da gripe são infectados com uma segunda variante, eles fazem anticorpos apenas contra epítomos que estavam presentes no primeiro vírus. Uma criança infectada pela primeira vez com um vírus da gripe aos dois anos de idade faz uma resposta a todos os epítomos (quadro à esquerda). Aos cinco anos, a mesma criança exposta a uma variante do vírus, responde preferencialmente àqueles epítomos compartilhados com o vírus original e produz uma resposta menor do que a normal a novos epítomos do vírus (quadro central). Mesmo aos 20 anos de idade, esse comprometimento com a resposta aos epítomos compartilhados com o vírus original e a resposta subnormal a novos epítomos são mantidos (quadro à direita). Esse fenômeno é chamado de “pecado original antigênico”.



Resumo do Capítulo 10

Os vertebrados resistem às infecções por microrganismos patogênicos de várias maneiras. As defesas inatas podem atuar imediatamente e ser bem-sucedidas na eliminação da infecção; caso contrário, ela será seguida por uma série de respostas precoces induzidas que auxiliará a conter a infecção durante o desenvolvimento da imunidade adaptativa. Essas duas primeiras fases da resposta imune baseiam-se no reconhecimento da presença da infecção usando receptores não-clonotípicos do sistema imune inato. Eles estão descritos em detalhes no Capítulo 2, mas estão resumidos na Figura 10.28. As subpopulações especializadas de células T e B, que podem ser entendidas como intermediárias entre as imunidades inata e adaptativa, podem ser consideradas como linfócitos semelhantes ao inato, incluem as células T NK, que podem ser recrutadas para os linfonodos e secretarem $\text{INF-}\gamma$, e assim promover a respostas $\text{T}_\text{H}1$. A terceira fase da resposta imune é a resposta imune adaptativa (ver Figura 10.28), que é produzida nos tecidos linfoides especializados que servem a um determinado local de infecção e leva vários dias para se desenvolver, pois os linfócitos T e B devem encontrar seu antígeno específico, proliferar e diferenciar-se em células efetoras. As respostas das células B dependentes de células T não podem ser iniciadas até que as células T antígeno-específicas tenham tido a chance de proliferar e diferenciar-se. Uma vez ocorrida a resposta adaptativa, os anticorpos e as células T efetoras são dispersos via circulação sanguínea e recrutados aos tecidos, e a infecção em geral é controlada com o patógeno contido ou eliminado. O mecanismo efetor final usado para eliminar a infecção depende do tipo de agente infeccioso, e, na maioria dos casos, são os mesmos empregados nas fases iniciais da defesa imune. Somente o mecanismo de reconhecimento é que muda e é mais seletivo (ver Figura 10.28).

	Fases da resposta imune		
	Imediata (0-4 horas)	Inicial (4-96 horas)	Tardia (96-100 horas)
	Inespecífica Inata Sem memória Sem células T específicas	Inespecífica + específica Induzível Sem memória Sem células T específicas	Específica Induzível Memória Células T específicas
Funções de barreira	Pele, epitélio	Inflamação local (C5a) $\text{TNF-}\alpha$	Anticorpo IgA nos espaços luminiais Anticorpo IgE nos mastócitos Inflamação local
Resposta a patógenos extracelulares	Fagócitos Vias do complemento alternativa e MBL	Lectina ligante do manano Proteína C-reativa Anticorpos de células B timo-independentes Complemento	Anticorpo IgG e células com receptores de Fc Anticorpos IgM e IgG + via clássica do complemento
Resposta a patógenos intracelulares	Macrófagos	Células NK ativadas por macrófagos IL-1 , IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$, IL-12	Ativação de macrófagos e células T por $\text{INF-}\gamma$
Resposta a células infectadas por vírus	Células NK	$\text{INF-}\alpha$ e $\text{INF-}\beta$, Células NK ativadas por IL-12	Células T citotóxicas $\text{INF-}\gamma$

Figura 10.28 Os componentes das três fases da resposta imune contra diferentes classes de microrganismos. Os mecanismos da imunidade inata que atuam nas primeiras duas fases da resposta imune foram discutidos no Capítulo 2, e as respostas de células B timo-independentes (T-independentes) foram discutidas no Capítulo 9. As fases iniciais contribuem para o início da imunidade adaptativa e influenciam o caráter funcional das células T efetoras antígeno-específicas e dos anticorpos que surgem na fase tardia da resposta. Existem mecanismos efetores altamente semelhantes em cada fase da resposta; a principal diferença está nas estruturas de reconhecimento utilizadas.

Uma resposta imune adaptativa efetiva leva a um estado de imunidade protetora. Esse estado consiste na presença de células efetoras e moléculas produzidas na resposta inicial e memória imunológica. Essa memória se manifesta pela capacidade aumentada de responder contra patógenos que foram previamente encontrados e eliminados com sucesso. Essa é uma propriedade dos linfócitos T e B de memória, que podem transferir a memória imunológica a receptores virgens. Entretanto, o mecanismo preciso da manutenção da memória imune parece dever-se à presença de certas citocinas e das interações homeostáticas com os complexos peptídeos próprio:MHC próprio. A indução artificial de imunidade protetora, incluindo a memória imune pela vacinação, que inclui memória imunológica, é a conquista mais importante da imunologia no campo da medicina. Somente agora é que estamos compreendendo como isso ocorre. Entretanto, como veremos no Capítulo 12, muitos patógenos não induzem imunidade protetora, que elimina completamente o patógeno. Então, precisamos aprender o que ocorre nesses casos, antes que possamos criar vacinas efetivas contra tais patógenos.

Teste seu conhecimento

- 10.1 A comunicação é um aspecto crucial em qualquer grande império. (a) Como o organismo é alertado sobre uma invasão por micróbios, e (b) como ele se certifica de que suas respostas atinjam os sítios de infecção?
- 10.2 O sistema imune responde a classes particulares de patógenos de maneiras diferentes. Quais propriedades são usadas por vírus e por bactérias para ativar a resposta T_H1 contra eles, e como as células do hospedeiro fornecem a informação sobre o tipo de patógeno presente?
- 10.3 As células T diferenciadas requerem sinais contínuos para manterem sua função. (a) Quais os sinais necessários para as células T_H1 ? (b) Quais vantagens e desvantagens das mesmas requerem sinais contínuos?
- 10.4 As diferentes subpopulações de células T efetoras regulam o desenvolvimento dentre elas. Qual vantagem pode derivar do fato de as citocinas produzidas pelas células T_H1 e T_H2 inibirem a diferenciação das células T_H17 ?
- 10.5 Pode-se questionar a necessidade de memória imunológica. Os invertebrados conseguem ficar bem sem ela. Após tudo isso, se você sobreviver a uma infecção, você deve estar hábil a sobreviver a ela de novo. (a) Quais as vantagens da memória imunológica que respondem a este argumento? Quais características dos patógenos que podem ter guiado a evolução da memória imunológica? (b) A resposta imune inata não evoca memória. Quais as propriedades da resposta imune adaptativa fazem com que a memória imunológica se desenvolva e tenha grande valor? De que maneira estas propriedades poderiam ser desvantajosas?
- 10.6 Respostas imunes de memória diferem das respostas imunes primárias quanto a várias propriedades importantes. Mencione três formas nas quais elas diferem e descreva os mecanismos envolvidos em cada caso.
- 10.7 (a) Discuta o papel dos sinais das citocinas e dos sinais recebidos por meio do receptor de célula T na sobrevivência e na função das células T de memória. (b) Compare e contraste as necessidades e respostas de tais sinais com aquelas das células T virgens.

Referências por seção

10-1 O processo infeccioso pode ser dividido em várias fases distintas

Mandell, G., Bennett, J., and Dolin, R. (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000.

10-2 As respostas inespecíficas da imunidade inata são necessárias ao início de uma resposta adaptativa

Fearon, D.T., and Carroll, M.C.: Regulation of B lymphocyte responses to foreign and self-antigens by the CD19/CD21 complex. *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:393–422.

Fearon, D.T., and Locksley, R.M.: The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996, **272**:50–53.

Janeway, C.A., Jr.: The immune system evolved to discriminate infectious non-self from noninfectious self. *Immunol. Today* 1992, **13**:11–16.

10-3 As citocinas produzidas nas fases iniciais da infecção influenciam a diferenciação das subpopulações de células T CD4 em T_H17

Dillon, S., Agrawal, A., Van Dyke, T., Landreth, G., McCauley, L., Koh, A., Maliszewski, C., Akira, S., and Pulendran, B.: A Toll-like receptor 2 ligand stimulates Th2 responses in vivo, via induction of extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase and c-Fos in dendritic cells. *J. Immunol.* 2004, **172**:4733–4743.

Fallon, P.G., Ballantyne, S.J., Mangan, N.E., Barlow, J.L., Dasvarma, A., Hewett, D.R., McGorm, A., Jolin, H.E., and McKenzie, A.N.J.: Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J. Exp. Med.* 2006, **203**:1105–1116.

Fossiez, F., Djossou, O., Chomarat, P., Flores-Romo, L., Ait-Yahia, S., Maat, C., Pin, J.J., Garrone, P., Garcia, E., Saeland, S., et al.: T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J. Exp. Med.* 1996, **183**:2593–2603.

Happel, K.I., Zheng, M., Young, E., Quinton, L.J., Lockhart, E., Ramsay, A.J., Shelli-to, J.E., Schurr, J.R., Bagby, G.J., Nelson, S., et al.: Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J. Immunol.* 2003, **170**:4432–4436.

Tato, C.M., and O'Shea, J.J.: What does it mean to be just 17? *Nature* 2006, **441**:166–168.

Ye, P., Rodriguez, F.H., Kanaly, S., Stocking, K.L., Schurr, J., Schwarzenberger, P., Oliver, P., Huang, W., Zhang, P., Zhang, J., et al.: Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J. Exp. Med.* 2001, **194**:519–527.

10-4 As citocinas produzidas nas fases finais de uma infecção influenciam a diferenciação das células T CD4 em células T_H1 ou T_H2

Amsen, D., Blander, J.M., Lee, G.R., Tanigaki, K., Honjo, T., and Flavell, R.A.: Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different Notch ligands on antigen-presenting cells. *Cell* 2004, **117**:515–526.

Bendelac, A., Rivera, M.N., Park, S.H., and Roark, J.H.: Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:535–562.

Finkelman, F.D., Shea-Donohue, T., Goldhill, J., Sullivan, C.A., Morris, S.C., Madden, K.B., Gauser, W.C., and Urban, J.F., Jr.: Cytokine regulation of host defense against parasitic intestinal nematodes. *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:505–533.

Hsieh, C.S., Macatonia, S.E., Tripp, C.S., Wolf, S.F., O'Garra, A., and Murphy, K.M.: Development of T_H1 CD4⁺ T cells through IL-12 produced by *Listeria*-induced macrophages. *Science* 1993, **260**:547–549.

Jankovic, D., Sher, A., and Yap, G.: Th1/Th2 effector choice in parasitic infection: decision making by committee. *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:403–409.

Moser, M., and Murphy, K.M.: Dendritic cell regulation of T_H1-T_H2 development. *Nat. Immunol.* 2000, **1**:199–205.

Pulendran, B., and Ahmed, R.: Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell* 2006, **124**:849–863.

10-5 Os subgrupos distintos de células T podem regular o crescimento e as funções efectoras de outros subgrupos de células T

Constant, S.L., and Bottomly, K.: Induction of Th1 and Th2 CD4⁺ T cell responses: the alternative approaches. *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:297–322.

Croft, M., Carter, L., Swain, S.L., and Dutton, R.W.: Generation of polarized antigen-specific CD8 effector populations: reciprocal action of interleukin-4 and IL-12 in promoting type 2 versus type 1 cytokine profiles. *J. Exp. Med.* 1994, **180**:1715–1728.

Grakoui, A., Donermeyer, D.L., Kanagawa, O., Murphy, K.M., and Allen, P.M.: TCR-independent pathways mediate the effects of antigen dose and altered peptide ligands on Th cell polarization. *J. Immunol.* 1999, **162**:1923–1930.

Harrington, L.E., Hatton, R.D., Mangan, P.R., Turner, H., Murphy, T.L., Murphy, K.M., and Weaver, C.T.: Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.* 2005, **6**:1123–1132.

Julia, V., McSorley, S.S., Malherbe, L., Breittmayer, J.P., Girard-Pipau, F., Beck, A., and Glaichenhaus, N.: Priming by microbial antigens from the intestinal flora determines the ability of CD4⁺ T cells to rapidly secrete IL-4 in BALB/c mice infected with *Leishmania major*. *J. Immunol.* 2000, **165**:5637–5645.

Martin-Fontecha, A., Thomsen, L.L., Brett, S., Gerard, C., Lipp, M., Lanzavecchia, A., and Sallusto, F.: Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN- γ for T_H1 priming. *Nat. Immunol.* 2004, **5**:1260–1265.

Nakamura, T., Kamogawa, Y., Bottomly, K., and Flavell, R.A.: Polarization of IL-4- and IFN- γ -producing CD4⁺ T cells following activation of naive CD4⁺ T cells. *J. Immunol.* 1997, **158**:1085–1094.

Seder, R.A., and Paul, W.E.: Acquisition of lymphokine producing phenotype by CD4⁺ T cells. *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:635–673.

Wang, L.F., Lin, J.Y., Hsieh, K.H., and Lin, R.H.: Epicutaneous exposure of protein antigen induces a predominant T_H2-like response with high IgE production in mice. *J. Immunol.* 1996, **156**:4079–4082.

10-6 As células T efectoras são guiadas aos locais de infecção por quimiocinas e moléculas de adesão recém-expressas

MacKay, C.R., Marston, W., and Dudley, L.: Altered patterns of T-cell migration through lymph nodes and skin following antigen challenge. *Eur. J. Immunol.* 1992, **22**:2205–2210.

Romanic, A.M., Graesser, D., Baron, J.L., Visintin, I., Janeway, C.A., Jr., and Madri, J.A.: T cell adhesion to endothelial cells and extracellular matrix is modulated upon transendothelial cell migration. *Lab. Invest.* 1997, **76**:11–23.

Sallusto, F., Kremmer, E., Palermo, B., Hoy, A., Ponath, P., Qin, S., Forster, R., Lipp, M., and Lanzavecchia, A.: Switch in chemokine receptor expression upon TCR stimulation reveals novel homing potential for recently activated T cells. *Eur. J. Immunol.* 1999, **29**:2037–2045.

10-7 As células T efectoras diferenciadas não são uma população estática, mas respondem continuamente a sinais ao mesmo tempo em que desempenham suas funções efectoras

Cua, D.J., Sherlock, J., Chen, Y., Murphy, C.A., Joyce, B., Seymour, B., Lucian, L., To, W., Kwan, S., Churakova, T., et al.: Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003, **421**:744–748.

- Ghilardi, N., Kijavini, N., Chen, Q., Lucas, S., Gurney, A.L., and De Sauvage, F.J.: **Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23-deficient mice.** *J. Immunol.* 2004, **172**:2827–2833.
- Gran, B., Zhang, G.X., Yu, S., Li, J., Chen, X.H., Ventura, E.S., Kamoun, M., and Rostami, A.: **IL-12p35-deficient mice are susceptible to experimental autoimmune encephalomyelitis: evidence for redundancy in the IL-12 system in the induction of central nervous system autoimmune demyelination.** *J. Immunol.* 2002, **169**:7104–7110.
- Parham, C., Chirica, M., Timans, J., Vaisberg, E., Travis, M., Cheung, J., Pflanz, S., Zhang, R., Singh, K.P., Vega, F., et al.: **A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R.** *J. Immunol.* 2002, **168**:5699–5708.
- Park, A.Y., Hondowicz, B.D., and Scott, P.: **IL-12 is required to maintain a Th1 response during *Leishmania major* infection.** *J. Immunol.* 2000, **165**:896–902.
- Stobie, L., Gurunathan, S., Prussin, C., Sacks, D.L., Glaichenhaus, N., Wu, C.Y., and Seder, R.A.: **The role of antigen and IL-12 in sustaining Th1 memory cells in vivo: IL-12 is required to maintain memory/effector Th1 cells sufficient to mediate protection to an infectious parasite challenge.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:8427–8432.
- Yap, G., Pesin, M., and Sher, A.: **Cutting edge: IL-12 is required for the maintenance of IFN- γ production in T cells mediating chronic resistance to the intracellular pathogen *Toxoplasma gondii*.** *J. Immunol.* 2000, **165**:628–631.
- 10-8 As respostas iniciais das células T CD8 a patógenos podem ocorrer sem o auxílio de CD4**
- Lertmemongkolkhai, G., Cai, G., Hunter, C.A., and Bancroft, G.J.: **Bystander activation of CD8 T cells contributes to the rapid production of IFN- γ in response to bacterial pathogens.** *J. Immunol.* 2001, **166**:1097–1105.
- Rahemtulla, A., Fung-Leung, W.P., Schilham, M.W., Kundig, T.M., Sambhara, S.R., Narendran, A., Arabian, A., Wakeham, A., Paige, C.J., Zinkernagel, R.M., et al.: **Normal development and function of CD8 $^{+}$ cells but markedly decreased helper cell activity in mice lacking CD4.** *Nature* 1991, **353**:180–184.
- Schoenberger, S.P., Toes, R.E., van der Voort, E.I., Offringa, R., and Melief, C.J.: **T-cell help for cytotoxic T lymphocytes is mediated by CD40–CD40L interactions.** *Nature* 1998, **393**:480–483.
- Sun, J.C., and Bevan, M.J.: **Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T-cell help.** *Science* 2003, **300**:339–349.
- 10-9 As respostas dos anticorpos desenvolvem-se nos tecidos linfóides sob orientação das células T CD4 auxiliares**
- Jacob, J., Kassir, R., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. I. The architecture and dynamics of responding cell populations.** *J. Exp. Med.* 1991, **173**:1165–1175.
- Kelsoe, G., and Zheng, B.: **Sites of B-cell activation in vivo.** *Curr. Opin. Immunol.* 1993, **5**:418–422.
- Liu, Y.J., Zhang, J., Lane, P.J., Chan, E.Y., and MacLennan, I.C.: **Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens.** *Eur. J. Immunol.* 1991, **21**:2951–2962.
- MacLennan, I.C.M.: **Germinal centres.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:117–139.
- 10-10 As respostas dos anticorpos são mantidas nos cordões medulares e na medula óssea**
- Benner, R., Hijmans, W., and Haaijman, J.J.: **The bone marrow: the major source of serum immunoglobulins, but still a neglected site of antibody formation.** *Clin. Exp. Immunol.* 1981, **46**:1–8.
- Manz, R.A., Thiel, A., and Radbruch, A.: **Lifetime of plasma cells in the bone marrow.** *Nature* 1997, **388**:133–134.
- Slifka, M.K., Antia, R., Whitmire, J.K., and Ahmed, R.: **Humoral immunity due to long-lived plasma cells.** *Immunity* 1998, **8**:363–372.
- Takahashi, Y., Dutta, P.R., Cerasoli, D.M., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. V. Affinity maturation develops in two stages of clonal selection.** *J. Exp. Med.* 1998, **187**:885–895.
- 10-11 Os mecanismos efetores usados para eliminar uma infecção dependem do agente infeccioso**
- Baize, S., Leroy, E.M., Georges-Courbot, M.C., Capron, M., Lansoud-Soukate, J., Debre, P., Fisher-Hoch, S.P., McCormick, J.B., and Georges, A.J.: **Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients.** *Nat. Med.* 1999, **5**:423–426.
- Kaufmann, S.H.E., Sher, A., and Ahmed, R. (eds): *Immunology of Infectious Diseases.* Washington DC, ASM Press, 2002.
- Mims, C.A.: *The Pathogenesis of Infectious Disease*, 5th ed. London, Academic Press, 2000.
- 10-12 A resolução de uma infecção é acompanhada pela morte da maioria das células efectoras e pela produção de células de memória**
- Murali-Krishna, K., Altman, J.D., Suresh, M., Sourdive, D.J., Zajac, A.J., Miller, J.D., Slansky, J., and Ahmed, R.: **Counting antigen-specific CD8 T cells: a re-evaluation of bystander activation during viral infection.** *Immunity* 1998, **8**:177–187.
- Webb, S., Hutchinson, J., Hayden, K., and Sprent, J.: **Expansion/deletion of mature T cells exposed to endogenous superantigens in vivo.** *J. Immunol.* 1994, **152**:586–597.
- 10-13 A memória imunológica tem duração prolongada após a infecção ou a vacinação**
- Black, F.L., and Rosen, L.: **Patterns of measles antibodies in residents of Tahiti and their stability in the absence of re-exposure.** *J. Immunol.* 1962, **88**:725–731.
- Hammarlund, E., Lewis, M.W., Hansen, S.G., Strelow, L.I., Nelson, J.A., Sexton, G.J., Hanifin, J.M., and Slifka, M.K.: **Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination.** *Nat. Med.* 2003, **9**:1131–1137.
- Kassiotis, G., Garcia, S., Simpson, E., and Stockinger, B.: **Impairment of immunological memory in the absence of MHC despite survival of memory T cells.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:244–250.
- Ku, C.C., Murakami, M., Sakamoto, A., Kappler, J., and Marrack, P.: **Control of homeostasis of CD8 $^{+}$ memory T cells by opposing cytokines.** *Science* 2000, **288**:675–678.
- Murali-Krishna, K., Lau, L.L., Sambhara, S., Lemonnier, F., Altman, J., and Ahmed, R.: **Persistence of memory CD8 T cells in MHC class I-deficient mice.** *Science* 1999, **286**:1377–1381.
- Seddon, B., Tomlinson, P., and Zamoyska, R.: **Interleukin 7 and T cell receptor signals regulate homeostasis of CD4 memory cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:680–686.
- 10-14 As respostas das células B de memória diferem das respostas das células B virgens**
- Berek, C., and Milstein, C.: **Mutation drift and repertoire shift in the maturation of the immune response.** *Immunol. Rev.* 1987, **96**:23–41.
- Cumano, A., and Rajewsky, K.: **Clonal recruitment and somatic mutation in the generation of immunological memory to the hapten NP.** *EMBO J.* 1986, **5**:2459–2468.
- Klein, U., Tu, Y., Stolovitzky, G.A., Keller, J.L., Haddad, J., Jr., Miljkovic, V., Catoretto, G., Califano, A., and Dalla-Favera, R.: **Transcriptional analysis of the B cell germinal center reaction.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:2639–2644.
- Tarlington, D.: **Germinal centers: form and function.** *Curr. Opin. Immunol.* 1998, **10**:245–251.

10-15 Imunizações repetidas levam ao aumento da afinidade do anticorpo, devido à hipermutação somática e à seleção pelo antígeno nos centros germinativos

Berek, C., Jarvis, J.M., and Milstein, C.: **Activation of memory and virgin B cell clones in hyperimmune animals.** *Eur. J. Immunol.* 1987, **17**:1121–1129.
 Liu, Y.J., Zhang, J., Lane, P.J., Chan, E.Y., and MacLennan, I.C.: **Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens.** *Eur. J. Immunol.* 1991, **21**:2951–2962.
 Siskind, G.W., Dunn, P., and Walker, J.G.: **Studies on the control of antibody synthesis: II. Effect of antigen dose and of suppression by passive antibody on the affinity of antibody synthesized.** *J. Exp. Med.* 1968, **127**:55–66.

10-16 As células T de memória são mais frequentes e possuem necessidades de ativação e proteínas de superfície celular distintas que as diferenciam das células T efectoras

Bradley, L.M., Atkins, G.G., and Swain, S.L.: **Long-term CD4⁺ memory T cells from the spleen lack MEL-14, the lymph node homing receptor.** *J. Immunol.* 1992, **148**:324–331.
 Hataye, J., Moon, J.J., Khoruts, A., Reilly, C., and Jenkins, M.K.: **Naive and memory CD4⁺ T cell survival controlled by clonal abundance.** *Science* 2006, **312**:114–116.
 Kaech, S.M., Hemby, S., Kersh, E., and Ahmed, R.: **Molecular and functional profiling of memory CD8 T cell differentiation.** *Cell* 2002, **111**:837–851.
 Kaech, S.M., Tan, J.T., Wherry, E.J., Konieczny, B.T., Surh, C.D., and Ahmed, R.: **Selective expression of the interleukin 7 receptor identifies effector CD8 T cells that give rise to long-lived memory cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:1191–1198.
 Rogers, P.R., Dubey, C., and Swain, S.L.: **Qualitative changes accompany memory T cell generation: faster, more effective responses at lower doses of antigen.** *J. Immunol.* 2000, **164**:2338–2346.
 Wherry, E.J., Teichgraber, V., Becker, T.C., Masopust, D., Kaech, S.M., Antia, R., von Andrian, U.H., and Ahmed, R.: **Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:225–234.

10-17 As células T de memória são heterogêneas e incluem memória central e populações de memórias efectoras

Lanzavecchia, A., and Sallusto, F.: **Understanding the generation and function of memory T cell subsets.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:326–332.

Sallusto, F., Geginat, J., and Lanzavecchia, A.: **Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance.** *Annu. Rev. Immunol.* 2004, **22**:745–763.

Sallusto, F., Lenig, D., Forster, R., Lipp, M., and Lanzavecchia, A.: **Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions.** *Nature* 1999, **401**:708–712.

10-18 A célula T CD4 auxiliar é necessária à célula T CD8 de memória e envolve a sinalização do receptor CD40 e da interleucina IL-2

Bourgeois, C., and Tanchot, C.: **CD4 T cells are required for CD8 T cell memory generation.** *Eur. J. Immunol.* 2003, **33**:3225–3231.
 Bourgeois, C., Rocha, B., and Tanchot, C.: **A role for CD40 expression on CD8 T cells in the generation of CD8 T cell memory.** *Science* 2002, **297**:2060–2063.
 Janssen, E.M., Lemmens, E.E., Wolfe, T., Christen, U., von Herrath, M.G., and Schoenberger, S.P.: **CD4 T cells are required for secondary expansion and memory in CD8 T lymphocytes.** *Nature* 2003, **421**:852–856.
 Shedlock, D.J., and Shen, H.: **Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memory.** *Science* 2003, **300**:337–339.
 Tanchot, C., and Rocha, B.: **CD8 and B cell memory: same strategy, same signals.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:431–432.
 Sun, J.C., Williams, M.A., and Bevan, M.J.: **CD4 T cells are required for the maintenance, not programming, of memory CD8 T cells after acute infection.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:927–933.
 Williams, M.A., Tyznik, A.J., and Bevan, M.J.: **Interleukin-2 signals during priming are required for secondary expansion of CD8 memory T cells.** *Nature* 2006, **441**:890–893.

10-19 Em indivíduos imunocompetentes, a resposta secundária e as subseqüentes são mediadas principalmente por linfócitos de memória

Fazekas de St Groth, B., and Webster, R.G.: **Disquisitions on original antigenic sin. I. Evidence in man.** *J. Exp. Med.* 1966, **140**:2893–2898.
 Fridman, W.H.: **Regulation of B cell activation and antigen presentation by Fc receptors.** *Curr. Opin. Immunol.* 1993, **5**:355–360.
 Pollack, W., Gorman, J.G., Freda, V.J., Ascari, W.Q., Allen, A.E., and Baker, W.J.: **Results of clinical trials of RhoGAm in women.** *Transfusion* 1968, **8**:151–153.

O Sistema Imune de Mucosa

11

Uma série de compartimentos anatomicamente distintos pode ser distinguido dentro do sistema imune, sendo cada um deles especialmente adaptado para gerar uma resposta a antígenos encontrados em um conjunto particular de tecidos. Em capítulos anteriores, discutimos as respostas imunes adaptativas que são iniciadas em linfonodos periféricos e no fígado, compartimentos que respondem a antígenos que entram nos tecidos ou se espalham no sangue. Estas são as respostas imunes mais estudadas pelos imunologistas, já que correspondem às respostas desenvolvidas quando antígenos são administrados por injeção. Existe, entretanto, um compartimento adicional do sistema imune adaptativo, até maior, localizado próximo às superfícies onde a maioria dos patógenos invade. Este é o **sistema imune de mucosa**, assunto deste capítulo.

A organização do sistema imune de mucosa

As superfícies epiteliais do corpo são expostas a grandes quantidades de antígeno dos quais elas são separadas por somente uma fina camada de células – o epitélio. Esses tecidos são essenciais para a vida e, por isso, requerem proteção contínua e efetiva contra invasão. Isso é parcialmente mantido pelo próprio epitélio atuando como uma barreira física; entretanto, esta pode ser facilmente rompida, significando que os mecanismos mais sofisticados dos sistemas imunes inato e adaptativo também exercem importantes papéis. Essas são as funções do sistema imune de mucosa. As defesas inatas dos tecidos mucosos foram descritas no capítulo 2; neste capítulo, enfocaremos o sistema imune de mucosa adaptativo.

11-1 O sistema imune de mucosa protege as superfícies internas do corpo

O sistema imune de mucosa compreende os tratos gastrintestinal, respiratórios superior e inferior e geniturinário. Ele também inclui as glândulas exócrinas associadas a estes órgãos, como o pâncreas, a glândula conjuntiva e a glândula lacrimal do olho, as glândulas salivares e as glândulas mamárias (Figura 11.1). As superfícies mucosas representam uma extensa área a ser protegida. O intestino humano delgado, por exemplo, tem uma área de superfície de quase 400 m², a qual é 200 vezes maior que a da pele. Em virtude de suas funções fisiológicas na troca de gases (pulmões), absorção de alimentos (intestino), atividades sensoriais (olhos, nariz, boca e garganta) e reprodução (útero e vagina), as superfícies mucosas são barreiras finas e permeáveis ao interior do corpo. A importância desses tecidos para a vida faz com que seja essencial ter mecanismos de defesa para protegê-los de invasão. Finalmente, sua fragilidade e permeabilidade criam uma óbvia vulnerabilidade à infecção, e não é surpreendente que a grande maioria de agentes infecciosos invada o corpo humano por esses caminhos (Figura 11.2). Diarreias, infecções respiratórias agudas, tuberculose pulmonar, sarampo,

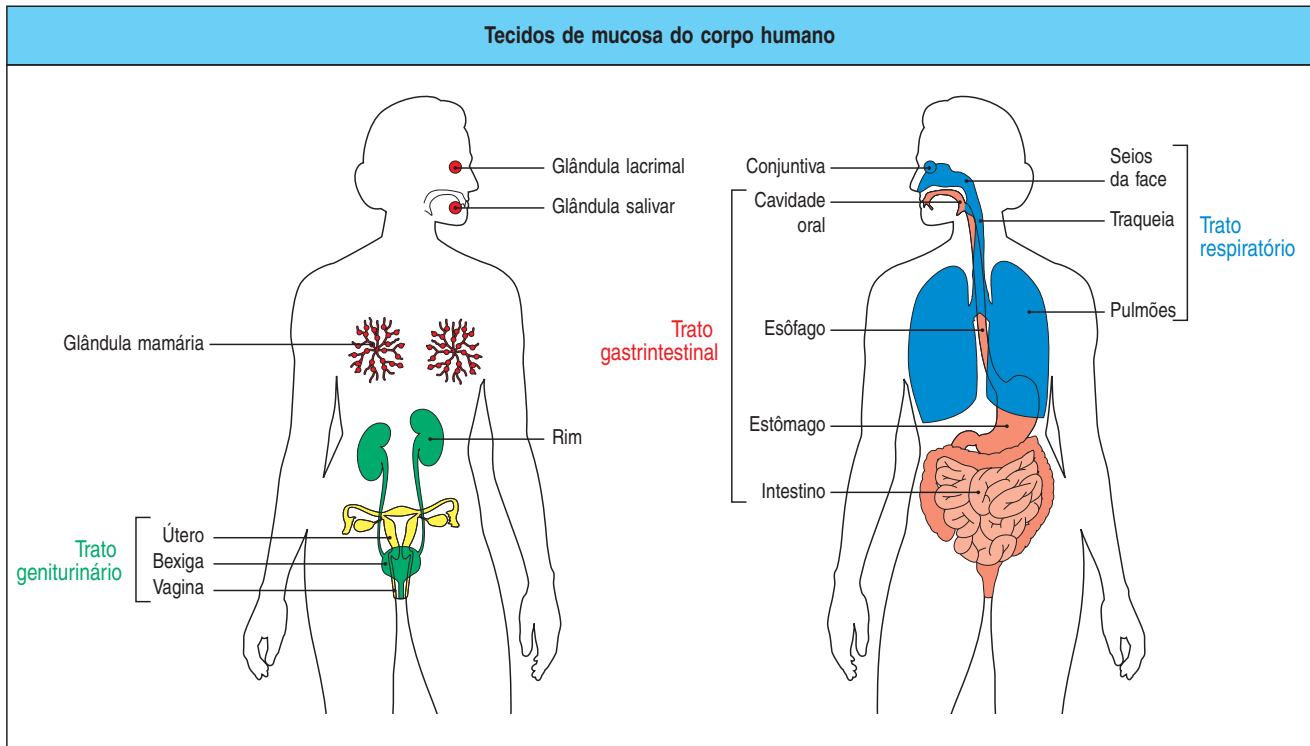
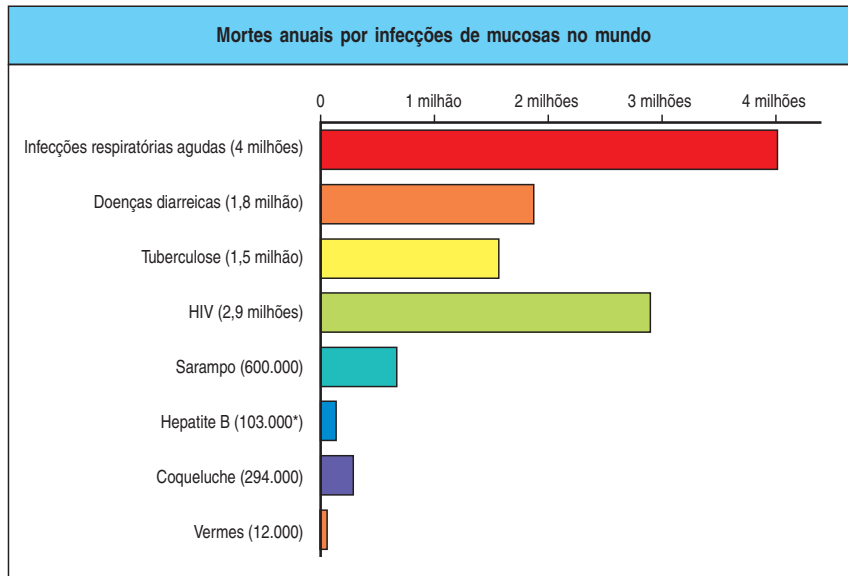


Figura 11.1 O sistema imune de mucosa. Os tecidos do sistema imune de mucosa são os órgãos linfóides associados ao intestino, o trato respiratório e o trato geniturinário, assim como à cavidade oral e a faringe, e às glândulas associadas com esses tecidos, como as glândulas salivares e as glândulas lacrimais. A mama lactante também faz parte do sistema imune de mucosa.

coqueluche e infestações parasitárias continuam a ser as maiores causas de morte em todo o mundo, especialmente em crianças de países em desenvolvimento. Devemos adicionar a tudo isso o vírus da imunodeficiência humana (HIV), um patógeno cuja via natural de entrada por uma superfície mucosa é frequentemente ignorada.

Um segundo ponto importante que devemos lembrar quando consideramos a imunobiologia de superfícies mucosas, é que elas também são portões de entrada para uma ampla gama de antígenos estranhos que não são patogênicos. Isso é melhor verificado no intestino, que é exposto a uma enorme quantidade de proteínas alimentares – uma estimativa de 10-15 kg por ano por pessoa. Ao mesmo tempo, o intestino grosso saudável é colonizado por no mínimo 100 espécies de microrganismos que vivem em simbiose com seu hospedeiro e são conhecidos como microrganismos **comensais**. A maioria deles são bactérias e estão presentes em níveis de, no mínimo, 10^{12} organismos por mililitro do conteúdo do cólon, fazendo deles as células mais numerosas no corpo. Em circunstâncias normais, eles não são nocivos e beneficiam o seu hospedeiro de muitas maneiras.

Como as proteínas alimentares e as bactérias comensais contêm muitos antígenos estranhos, eles são capazes de ser reconhecidos pelo sistema imune adaptativo. A geração de respostas imunes protetoras contra estes agentes poderia, entretanto, ser inapropriada e desperdiçadora. Além disso, atualmente, acredita-se que as respostas imunes anormais deste tipo sejam a causam de algumas doenças relativamente comuns, incluindo a doença celíaca (causada por uma resposta ao glúten do trigo) e as doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn (uma resposta a bactérias comensais). Como podemos ver, o sistema imune de mucosa intestinal tem desenvolvido o poder de distinguir patógenos perigosos de antígenos em alimentos e da flora intestinal natural. Questões similares são encontradas em outras mucosas, como o trato respiratório. A imunidade protetora contra patógenos é essencial; porém, assim como no intestino, muitos dos antígenos que entram no trato respiratório são derivados de organismos comensais, de pólen e de outros materiais ambientais inócuos.



11-2 O sistema imune de mucosa pode ser o sistema imune vertebrado original

A partir do ponto de vista da imunologia tradicional, o sistema imune de mucosa tem sido considerado como um subcompartimento relativamente pequeno e incomum do sistema imune. Em termos de tamanho e função, esta é uma descrição equivocada. Como resultado de seu importante papel fisiológico e extensão de exposição a antígenos, o sistema imune de mucosa forma a maior parte dos tecidos imunes do corpo, contendo aproximadamente três quartos de todos os linfócitos e produzindo a maioria das imunoglobulinas em indivíduos saudáveis. Quando comparado a linfonodos e baço (os quais chamaremos de **sistema imune sistêmico** neste capítulo), o sistema imune de mucosa tem muitos aspectos únicos e incomuns. Os principais aspectos diferentes estão listados na Figura 11.3.

O sistema imune de mucosa pode ter sido a primeira parte do sistema imune adaptativo de vertebrados a desenvolver-se. O intestino foi o primeiro órgão dife-

Figura 11.2 Infecções das mucosas são um dos maiores problemas de saúde no mundo. A maioria dos patógenos que causam as mortes de um grande número de pessoas são aqueles de superfícies mucosas ou que entram no corpo através dessas vias. As infecções respiratórias são causadas por numerosas bactérias (como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, que causam pneumonia, e *Bordetella pertussis*, a causa da coqueluche) e vírus (influenza e vírus sincicial respiratório). Doenças diarreicas são causadas por ambos, bactérias (como a bactéria da cólera, *Cholera vibrio*) e vírus (como os rotavírus). A bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que causa tuberculose, também entra através do trato respiratório. O sarampo se manifesta como uma doença sistêmica, porém ela entra, originalmente, através da via oral/respiratória. O vírus da imunodeficiência humana (HIV), que causa a AIDS, entra através da mucosa do trato genitourinário ou é secretado no leite materno e é passado de mãe para filho desta maneira. A hepatite B também é um vírus transmitido sexualmente. Finalmente, vermes parasitários que habitam o intestino causam doença crônica debilitante e morte prematura. A maioria dessas mortes, especialmente aquelas a partir de doenças respiratórias agudas ou diarreicas, ocorrem em crianças de 5 anos de idade nos países em desenvolvimento, e ainda não existem vacinas efetivas contra muitos desses patógenos. *Não estão incluídas as mortes por câncer de fígado por cirrose a partir de infecção crônica. Dados estimados de mortalidade (de 2002) do *World Health Report 2004* (Organização Mundial da Saúde).

Aspectos distintos do sistema imune de mucosa	
Aspectos anatômicos	Interações íntimas entre o epitélio mucoso e os tecidos linfóides
	Compartimentos discretos de tecido linfóide difuso e estruturas mais organizadas, como placas de Peyer, folículos linfóides isolados e tonsilas
	Mecanismos especializados de captação de antígenos, como, por exemplo, células M nas placas de Peyer, adenóides e tonsilas
Mecanismos efetores	Predominância de células T ativadas/de memória mesmo na ausência de infecção
	Presença de células T efectoras/reguladoras “naturais” ativadas inespecificamente
Ambiente imunorregulatório	Predominação de sub-regulação ativa de repostas imunes (contra alimentos ou outros antígenos inócuos)
	Macrófagos inibitórios e células dendríticas indutoras de tolerância

Figura 11.3 Aspectos distintos do sistema imune de mucosa. O sistema imune de mucosa é maior, encontrando uma maior gama de antígenos e de maneira mais frequente do que o restante do sistema imune – o qual chamamos, neste capítulo, de sistema imune sistêmico. Isso se reflete em aspectos anatômicos distintos, mecanismos especializados para combater um antígeno e respostas efectoras incomuns e reguladoras que são designadas para prevenir respostas imunes indesejadas a alimentos e outros antígenos inócuos.

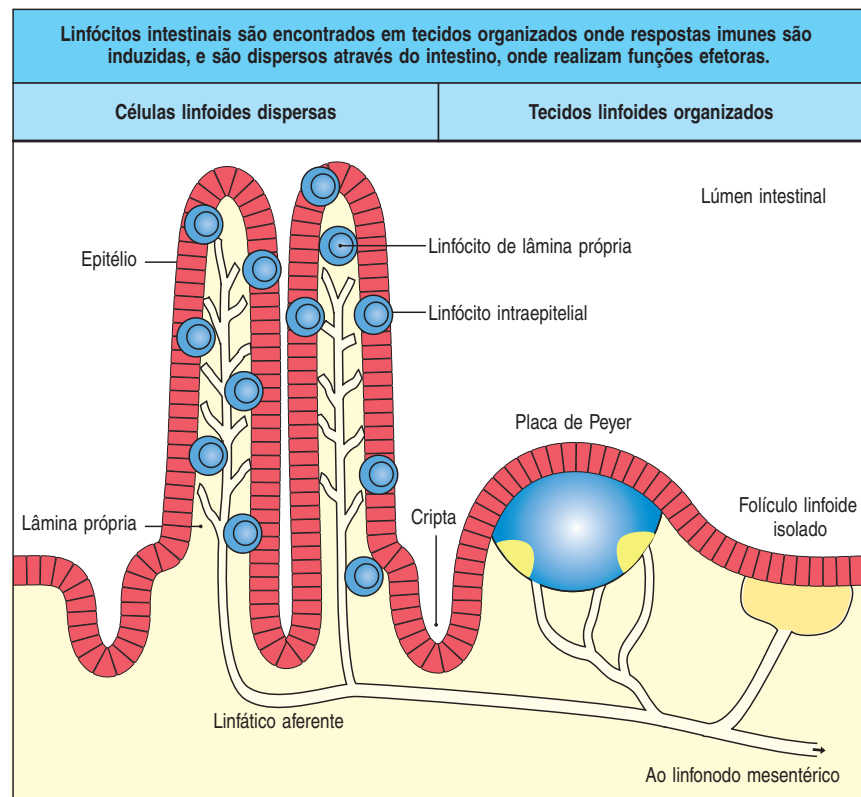
renciado em animais a requerer defesa contra invasão, e os tecidos linfoides organizados foram primeiramente encontrados em vertebrados, no intestino de peixes cartilaginosos primitivos. Dois importantes órgãos linfoides – o timo e a bolsa de Fabrício aviária – derivam do intestino embrionário. Por todas essas razões, tem-se proposto que o sistema imune de mucosa representa o sistema imune vertebrado original, e que o baço e os linfonodos são especializações posteriores.

11-3 O tecido linfóide associado ao intestino está localizado em compartimentos anatomicamente definidos no intestino

Muitos dos princípios anatômicos e imunológicos que fazem parte do sistema imune de mucosa se aplicam a todos os seus tecidos constituintes; neste capítulo, utilizaremos o intestino como exemplo. Linfócitos e outras células do sistema imune, como macrófagos e células dendríticas, são encontrados através do trato intestinal, ambos em tecidos organizados e dispersos no epitélio de superfície da mucosa e sob uma camada de tecido conectivo, chamada de **lâmina própria**. Os tecidos linfoides organizados do intestino são conhecidos como **tecidos linfoides associados ao intestino (GALT, gut associated lymphoid tissue)** (Figura 11.4). Eles apresentam a estrutura anatomicamente compartimentalizada típica de órgãos linfoides periféricos e são os locais nos quais as respostas imunes são iniciadas. As células dispersas através do epitélio e lâmina própria compreendem as células efetoras da resposta imune local.

Os tecidos linfoides organizados do GALT incluem as placas de Peyer e os folículos linfoides solitários do intestino, o apêndice, as tonsilas e as adenoides na garganta, e os linfonodos mesentéricos. As **tonsilas palatinas**, as **adenoides** e as **tonsilas linguais** consistem em grandes agregados de tecido linfóide secundário coberto por uma camada de epitélio escamoso e formam um anel conhecido como o anel de Waldeyer, na porção posterior da boca, na entrada do intestino e das vias aéreas.

Figura 11.4 Tecidos linfoides associados ao intestino e populações linfocitárias. A mucosa do intestino delgado é feita de processos como “dedos” (vilosidades) cobertos por uma fina camada de células epiteliais (vermelho) que são responsáveis pela digestão de alimentos e absorção de nutrientes. Essas células epiteliais são trocadas continuamente por novas células que provêm de células-tronco nas criptas. A camada de tecidos que recobre o epitélio é chamada de lâmina própria, e terá a coloração marrom durante este capítulo. Linfócitos são encontrados em um número de compartimentos discretos no intestino, com os tecidos linfoides organizados como as placas de Peyer e os folículos linfoides isolados que formam o que se conhece como tecidos linfoides associados ao intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*). Esses tecidos localizam-se na parede do próprio intestino, separados dos conteúdos do lúmen intestinal pela camada do epitélio. Os linfonodos que drenam para o intestino são os linfonodos mesentéricos (ver Figura 11.11), que estão conectados às placas de Peyer e à mucosa intestinal por vasos linfáticos aferentes e que são os maiores linfonodos do corpo. Juntos, esses tecidos organizados são os locais de apresentação de antígenos a células T e células B e são responsáveis pela fase de indução de respostas imunes. As placas de Peyer e os linfonodos mesentéricos contêm discretas áreas de células T (azul) e folículos de célula B (amarelo), e os folículos isolados compreendem células B. Muitos linfócitos são dispersos no exterior da mucosa dos tecidos linfoides organizados e são células efetoras – células T efetoras e células plasmáticas secretoras de anticorpos. Linfócitos efetores são encontrados, ambos, no epitélio e na lâmina própria. Os linfáticos também drenam da lâmina própria aos linfonodos mesentéricos.



As tonsilas e as adenoides formam um anel de tecidos linfoides, o anel de Waldeyer, em torno da entrada do intestino e vias aéreas

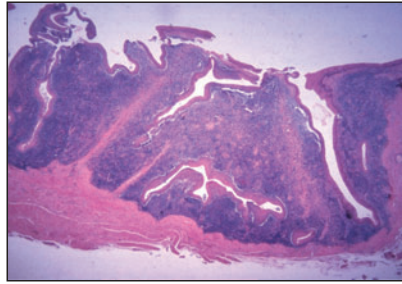
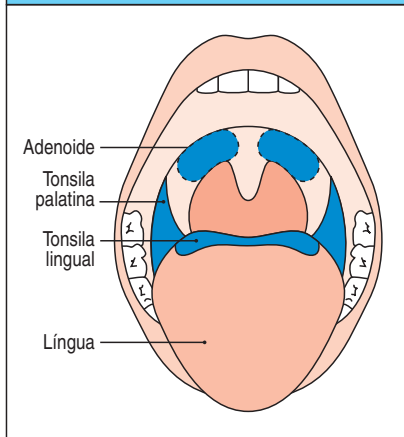


Figura 11.5 Um anel de órgãos linfoides, chamado de anel de Waldeyer, circunda a entrada para o intestino e o trato respiratório. As adenoides localizam-se em ambos os lados da parte de trás da cavidade oral. As tonsilas linguais são órgãos linfoides discretos na base da língua. A micrografia mostra uma secção de uma tonsila humana inflamada. Na ausência de inflamação, as tonsilas e as adenoides normalmente compreendem áreas de tecido organizado com ambas as áreas de células B e células T, cobertas por uma camada de epitélio escamoso (no topo da foto). A superfície contém fendas profundas (criptas) que aumentam a área de superfície, mas que podem facilmente tornar-se sítios de infecção. Coloração com hematoxilina e eosina. Aumento de 100x.

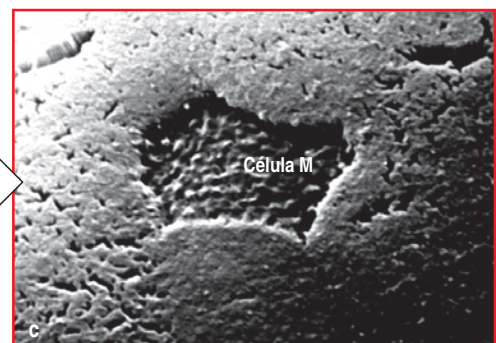
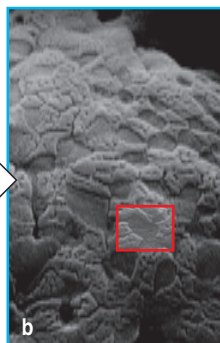
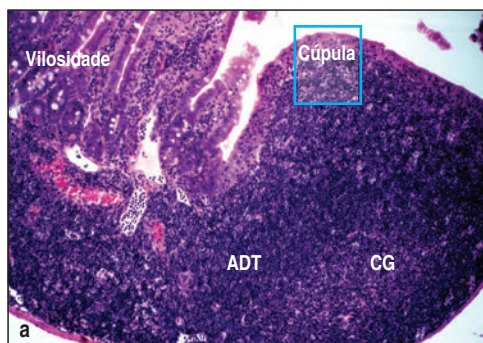
as (Figura 11.5). Eles frequentemente se tornam aumentados na infância devido a infecções recorrentes e que, no passado, eram removidos cirurgicamente. Uma redução da resposta IgA à vacinação oral contra pólio foi observada em indivíduos que tiveram suas tonsilas e adenoides removidas.

Alguns órgãos linfoides secundários do GALT são encontrados dentro da parede intestinal; estes são as **placas de Peyer** do intestino delgado, o **apêndice** (outra vítima frequente dos cirurgiões) e os **folículos linfoides isolados** do intestino grosso. As placas de Peyer são locais extremamente importantes para a indução de resposta imune no intestino e apresentam uma estrutura distinta, formando agregados de células linfoides em forma de cúpula que se estendem até o lúmen intestinal (Figura 11.6). Cada placa de Peyer consiste em um grande número de folículos de célula B com centros germinativos, juntos com áreas de células T menores que são encontradas entre e imediatamente abaixo dos folículos. A cúpula

Figura 11.6 Uma placa de Peyer e seu epitélio de superfície especializado. Quadro a: As placas de Peyer são tecidos linfoides organizados que se localizam na camada submucosa da parede intestinal. Cada uma compreende numerosos folículos de células B altamente ativos com centros germinativos (CG), assim como áreas dependentes de células T intervenientes (ADT) e uma camada entre o epitélio de superfície e os folículos, conhecida como cúpula subepitelial, que é rico em células dendríticas, células T e células B (ver Figura 1.20, para uma visão esquemática de uma placa de Peyer). O epitélio de superfície é conhecido como o epitélio foliculo-

-associado e é uma simples camada de células epiteliais colunares. Quadro b: micrografia eletrônica do epitélio foliculo-associado da placa de Peyer de um rato em (a) revela células *microfold* (M), as quais não possuem a microvilosidade e a camada de muco que está presente em células epiteliais normais. Cada célula M aparece como uma área rebaixada na superfície epitelial. Quadro c: uma visão em maior aumento da área marcada em (b) mostra a superfície ondulada característica de uma célula M. As células M são a porta de entrada para muitos patógenos e outras partículas. (a) coloração com hematoxilina e eosina. Aumento de 100 x. (b) 5.000 x. (c) 23.000 x.

Placas de Peyer são cobertas por uma camada epitelial que contém células especializadas chamadas células M, que apresentam pregas de membrana características



subepitelial é rica em células dendríticas, em células T e em células B. Sobre os tecidos linfoides e separando estes do lúmen intestinal encontra-se uma camada de epitélio associado ao folículo. Este contém células epiteliais intestinais convencionais conhecidas como enterócitos e um número menor de células epiteliais especializadas chamadas **células multifenestradas (células M)**, que apresentam uma superfície luminal com microdobras, ao invés das microvilosidades presentes em enterócitos. Ao contrário dos enterócitos, as células M não secretam enzimas digestivas ou muco e não apresentam uma superfície espessa de glicocálice. Além disso, elas são acessíveis a organismos e partículas dentro do lúmen intestinal e são a via pela qual o antígeno entra na placa de Peyer pelo lúmen. O epitélio associado ao folículo também contém linfócitos e células dendríticas.

Em adição às placas de Peyer, que são visíveis a olho nu, numerosos **folículos linfoides isolados** podem ser identificados microscopicamente nos intestinos grosso e delgado. Assim como as placas de Peyer, os folículos são compostos de um epitélio que contém células M cobrindo o tecido linfoide organizado, porém são constituídos principalmente de células B e se desenvolvem somente após o nascimento, ao passo que as placas de Peyer estão presentes no intestino fetal. Folículos isolados semelhantes são encontrados na parede do trato respiratório superior, onde são conhecidos como **tecidos linfoides associados aos brônquios (BALT, bronchus-associated lymphoid tissues)**, e nas narinas, onde eles são chamados de **tecido linfoide nasal-associado (NALT, nasal-associated lymphoid tissue)**. O termo **tecidos linfoides associados à mucosa (MALT, mucosa-associated lymphoid tissues)** é utilizado algumas vezes para referir-se coletivamente a esses tecidos semelhantes encontrados em órgãos de mucosa. As placas de Peyer e os folículos linfoides isolados são conectados por linfáticos até os **linfonodos mesentéricos** drenantes, localizados no tecido conectivo que prende o intestino à parede posterior do abdômen. Estes são os maiores linfonodos do corpo e exercem um importante papel na indução de respostas imunes a antígenos intestinais.

As respostas imunes que são geradas quando um antígeno é reconhecido em um dos tecidos do GALT são diferentes daquelas estimuladas em linfonodos ou no baço quando o antígeno é apresentado em um tecido como a pele, o músculo ou a corrente sanguínea. Isso ocorre em virtude do microambiente do GALT possuir seu próprio conteúdo característico de células linfoides, hormônios e outros fatores imunomodulatórios. Os linfonodos mesentéricos e as placas de Peyer se diferenciam independentemente do sistema imune sistêmico durante o desenvolvimento fetal, com o envolvimento de quimiocinas específicas e receptores da família do fator de necrose tumoral (TNE, do *tumor necrosis factor*) (Figura 11.7; ver também Seção 7-24). As diferenças entre o GALT e os órgãos linfoides sistêmicos são determinadas no início da vida e são independentes de exposição a antígenos.

11-4 O intestino tem diferentes vias e mecanismos de captação de antígenos

Os antígenos apresentados em superfícies mucosas devem ser transportados através de uma barreira epitelial antes que eles possam estimular o sistema imune de mucosa. As placas de Peyer são altamente adaptadas para a captação de antígenos a partir do lúmen intestinal. As células M do epitélio associado ao folículo estão continuamente captando moléculas e partículas do lúmen intestinal por meio de endocitose ou fagocitose (Figura 11.8). Esse material é transportado para o interior da célula, em vesículas, até a membrana basal celular, onde é liberado no espaço extracelular – um processo conhecido como **transcitose**. Em virtude das células M serem muito mais acessíveis do que os enterócitos, inúmeros patógenos têm as células M como alvo, a fim de ganhar acesso ao espaço subepitelial, e, mesmo assim, esses patógenos acabam entrando em contato com o sistema imune adaptativo intestinal.

Controle do desenvolvimento do GALT comparado aos tecidos linfoides sistêmicos										
Proteína requerida para o desenvolvimento tecidual										
Tecido	TNFR1	LT- α	LT- β	LT β R	TRANCE	IL-7R	β 7	L-select	CXCR5	NK κ B2
Placa de Peyer	+	+	+	+	-	+	+/-	-	+/-	+
Linfonodo mesentérico	-	+	-	+	+	-	-	+/-	-	-
Linfonodo sistêmico	+/-	+	+/-	+	+	-	-	+	-	+/-

Figura 11.7 O desenvolvimento fetal de tecidos linfoides intestinais é controlado por um conjunto específico de citocinas. Experimentos com camundongo nocaute mostram que os linfonodos mesentéricos e as placas de Peyer diferem entre si, e também de outros linfonodos em outras partes do corpo, em relação aos sinais que são requeridos para seu desenvolvimento na vida fetal e no início da neonatal. O desenvolvimento de todos esses tecidos linfoides requer um intercâmbio de sinais entre células indutoras de tecido linfóide e células locais do estroma. Os sinais das células do estroma induzem as células indutoras de tecido linfóide a expressar subunidades de linfotoxinas (LT)- α e - β . Estas podem formar homodímeros (LT- α_2) ou heterotrímeros (LT- $\alpha_1\beta_2$); LT- $\alpha_1\beta_2$ atua em células locais do estroma via receptor LT- β , e este receptor é requerido para o desenvolvimento de todos os tecidos linfoides considerados aqui, como é a produção da subunidade LT- α . A estimulação de células do estroma via receptor LT- β leva à expressão de moléculas de adesão, como VCAM-1, e à produção de quimiocinas, como CL19, CL21 e CXCL13, todas as quais recrutam linfócitos para dentro do órgão em desenvolvimento, assim como mais células indutoras de tecido linfóide. Linfonodos mesentéricos são os primeiros tecidos linfoides a se desenvolverem no feto. Células indutoras de tecido linfóide, nestes sítios, produzem LT- $\alpha_1\beta_2$ em resposta à citocina TRANCE da família TNF produzida pelas células do estroma, porém experimentos nocaute em camundongos mostram que a subunidade LT- β não é essencial

ao desenvolvimento do linfonodo mesentérico e que ela pode ser substituída por uma outra molécula da família TNF, LIGHT, a qual também pode-se ligar ao receptor LT- β . O desenvolvimento das placas de Peyer é absolutamente dependente da presença de ambas as subunidades LT- α e LT- β , as quais são produzidas por células indutoras de tecido linfóide em resposta à IL-7, que é produzida por células do estroma. Células indutoras de tecido linfóide também são excepcionalmente recrutadas às placas de Peyer via seus receptores CXCR5; o receptor de TNF, TNFR-1, também está envolvido no desenvolvimento de placas de Peyer, porém não no desenvolvimento dos outros tecidos mostrados aqui. Em relação aos sinais LT, os requerimentos dos linfonodos periféricos são mais similares àqueles do linfonodo mesentérico. As diferenças nos requerimentos para subunidades LT e receptores provavelmente refletem sutis diferenças nas vias de sinalização utilizadas nos diferentes locais. Moléculas de adesão também estão envolvidas no desenvolvimento de tecido linfóide. As placas de Peyer desenvolvem-se normalmente na ausência de selectina-L, porém são parcialmente dependentes da integrina $\alpha_4\beta_7$, e são inteiramente ausentes se ambas as proteínas estão em falta. Linfonodos mesentéricos também requerem ambas selectina-L ou integrina $\alpha_4\beta_7$, porém se desenvolvem normalmente na sua ausência. Linfonodos sistêmicos requerem somente selectina-L para seu desenvolvimento.

A membrana celular basal de uma célula M apresenta muitas dobras, formando um bolso que aproxima linfócitos e células dendríticas. As células dendríticas capturam o material transportado liberado das células M e o processa para a apresentação aos linfócitos T. Essas células estão em uma posição particularmente favorável para adquirir antígenos intestinais e são recrutadas a esta região em resposta a quimiocinas que são liberadas constitutivamente pelas células epiteliais. As quimiocinas incluem CCL20 (MIP-3 α) e CCL9 (MIP-1 γ), que se ligam aos receptores CCR6 e CCR1, respectivamente, na célula dendrítica (ver Apêndice IV para uma lista de quimiocinas e seus receptores). As células dendríticas ligadas a antígenos migram da região da cúpula para as áreas de células T das placas de Peyer, onde encontram células T virgens antígeno-específicas; elas também podem migrar por meio dos linfáticos drenantes até os linfonodos mesentéricos, onde também encontrarão células T virgens. As células dendríticas das placas de Peyer apresentam a capacidade de repassar às células T que elas ativam as propriedades de migração para o intestino, um processo que discutiremos posteriormente.

As células dendríticas também são abundantes na parede intestinal, principalmente na lâmina própria (Figura 11.9). Algumas dessas células podem fazer o seu caminho dentro do epitélio, ou enviar processos através da camada epitelial sem perturbar a sua integridade. A motilidade da célula dendrítica é aumentada em resposta à infecção bacteriana local, e essas células podem adquirir bactérias do lúmen antes de retornarem à lâmina própria. Esse comportamento permite que as células dendríticas de mucosa adquiram antígenos cruzando a barreira epitelial intacta sem a necessidade de células M. Após a captação de antígenos a partir do lúmen intestinal, as células dendríticas da lâmina própria transportam esses antígenos às áreas de célula T de linfonodos mesentéricos por meio de linfáticos

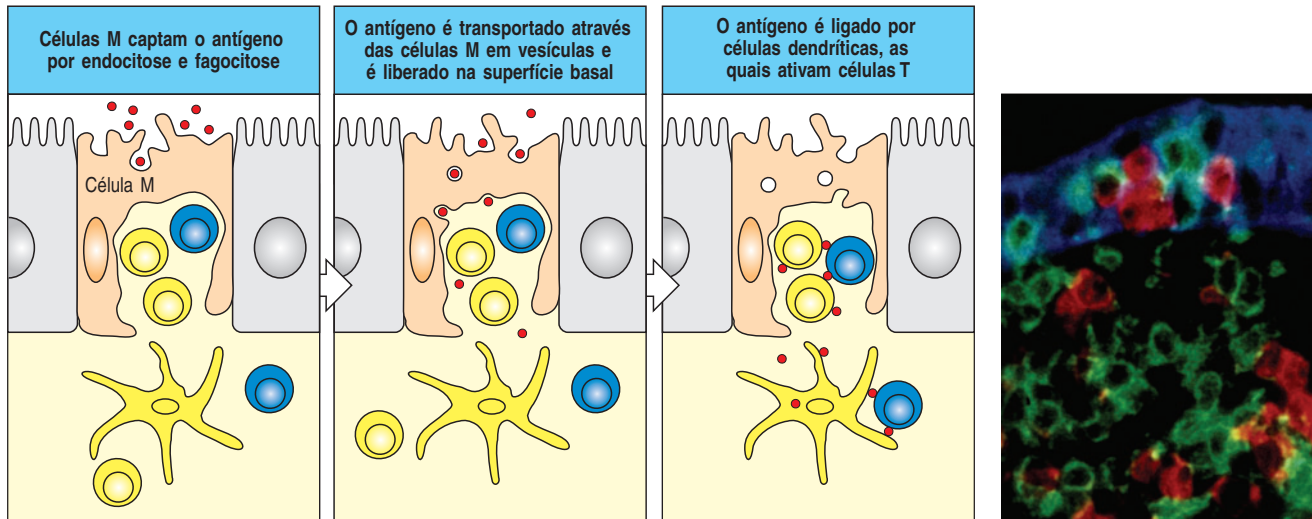


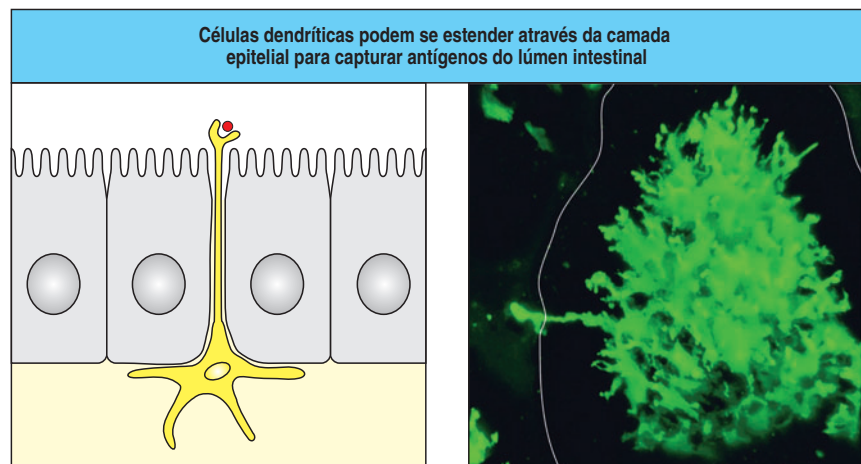
Figura 11.8 Captação e transporte de antígenos pelas células M. Como mostrado nos primeiros três quadros, as células M no epitélio associado ao folículo de placas de Peyer têm membranas basais que formam “bolsos” dentro da camada epitelial, permitindo o contato com linfócitos e outras células. Isso favorece o transporte local de antígenos que são captados do intestino pelas células M e sua posterior liberação para as células dendríticas para a apresentação do antígeno. A micrografia de parte de uma placa de Peyer à direita mostra células epiteliais (azul escuro), algumas das quais são células M que formam bolsos onde células T (vermelho) e células B (verde) acumulam. As células foram marcadas com anticorpos específicos marcados por fluorescência para tipos celulares individuais.

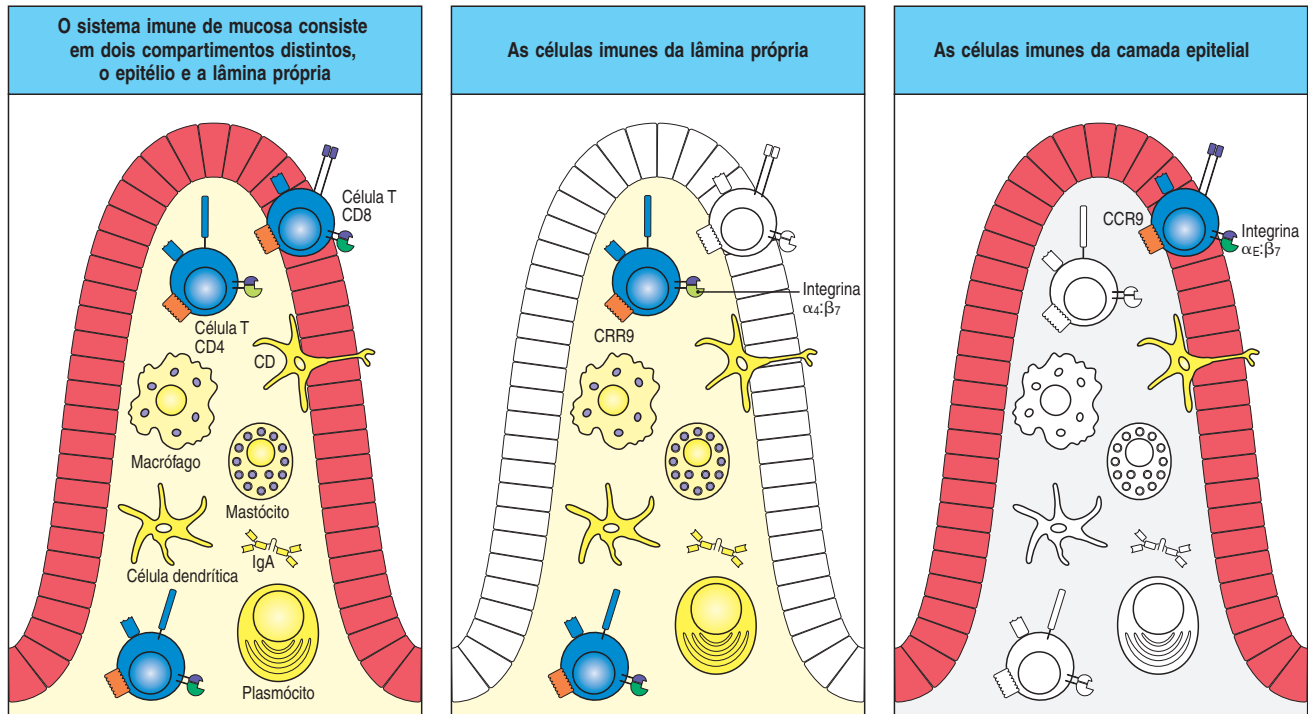
aferentes que drenam a parede intestinal. Populações similares de células dendríticas, que captam antígenos locais e migram aos linfonodos drenantes, são encontradas nos pulmões e em outras superfícies mucosas.

11-5 O sistema imune de mucosa contém um grande número de linfócitos efetores, mesmo na ausência de doença

Em adição aos órgãos linfoides organizados, uma superfície mucosa contém grandes números de linfócitos e outros leucócitos dispersos através do tecido. A maioria dos linfócitos dispersos tem a aparência de células que foram ativadas por antígeno e compreendem as células T efetoras e células plasmáticas do sistema imune de mucosa. No intestino, as células efetoras são encontradas em dois compartimentos principais: o epitélio e a lâmina própria (Figura 11.10). Esses tecidos são diferentes em termos imunológicos, sendo separados somente por uma fina camada de membrana basal. O epitélio é composto principalmente por linfócitos, a grande maioria dos quais células T CD8. A lâmina própria é mais heterogênea, com grandes números de células T CD4 e CD8, assim como células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos ocasionais e mastócitos. Os neutrófilos são raros no intestino saudável, apesar de seus números aumentarem rapidamente durante uma doença inflamatória ou infecção. O número total de linfócitos

Figura 11.9 Captura de antígenos do intestino por células dendríticas na lâmina própria. As células dendríticas podem se estender entre as células do epitélio sem perturbar a sua integridade. Estas extensões podem captar o antígeno, como no caso de uma bactéria, a partir do lúmen intestinal. A micrografia mostra células dendríticas (coradas em verde com uma cauda fluorescente na molécula CD11c) na lâmina própria de uma vilosidade do intestino delgado de um camundongo. O epitélio não está corado e aparece em preto, porém sua superfície luminal (externa) é mostrada pela linha branca. A extensão da célula dendrítica espremida entre duas células epiteliais e sua ponta é apresentada no lúmen do intestino. Aumento de 200 x. (Micrografia de Niess, J.H., et al.: *Science*, 2005, 307: 254-258.)





no epitélio e lâmina própria provavelmente excede aquele da maioria das outras partes do corpo.

A mucosa intestinal saudável apresenta muitas características de uma resposta inflamatória crônica, a presença de inúmeros linfócitos efetores e outros leucócitos nos tecidos. Isso é o resultado das respostas locais que estão sendo continuamente montadas para a miríade de antígenos inócuos que estão atacando as superfícies mucosas. A manifestação da doença é rara; entretanto, indica que existem poderosos mecanismos regulatórios que previnem que essas respostas locais saiam do controle.

11-6 A circulação de linfócitos dentro do sistema imune de mucosa é controlada por moléculas de adesão tecido-específicas e receptores de quimiocinas

A chegada de linfócitos efetores na camada da superfície mucosa é o resultado de uma série de eventos em que as características de direcionamento dos linfócitos mudam quando estes se tornam ativados. A história de vida de linfócitos de mucosa inicia com o surgimento de células T virgens e células B a partir do timo e da medula óssea, respectivamente. Neste ponto, os linfócitos virgens circulantes na corrente sanguínea não estão pré-determinados para qual compartimento imune migrarão. Os linfócitos virgens que chegam às placas de Peyer e linfonodos mesentéricos penetram nestes por meio de vênulas endoteliais altas (Figura 11.11). Assim como em outros órgãos linfoides periféricos, a entrada é controlada pelas quimiocinas CCL21 CCL19, que são liberadas pelos tecidos linfoides periféricos e ligam o receptor CCR7 dos linfócitos virgens. Caso os linfócitos virgens não encontrem seu antígeno, eles deixam o órgão linfóide por meio de linfáticos aferentes e retornam à corrente sanguínea. Se eles encontrarem o antígeno no GALT, os linfócitos tornam-se ativados e perdem a expressão de CCR7 e selectina-L. Isso significa que eles perdem sua preferência de direcionamento por órgãos linfoides periféricos, e uma vez que tenham saído destes são incapazes de retornarem por meio das vênulas endoteliais altas.

Figura 11.10 A lâmina própria e o epitélio da mucosa intestinal são compartimentos linfoides discretos. A lâmina própria contém uma mistura heterogênea de plasmócitos produtores de IgA, linfócitos com um fenótipo de “memória” (ver Capítulo 10), células T efetoras CD4 e CD8 convencionais, células dendríticas, macrófagos e mastócitos. As células T na lâmina própria do intestino delgado expressam a integrina $\alpha_4\beta_7$ e o receptor de quimiocina CCR9, que faz com que essas sejam atraídas da corrente sanguínea para o tecido. Linfócitos intraepiteliais expressam CCR9 e a integrina $\alpha_E\beta_7$, que se liga à E-caderina nas células epiteliais. Na maior parte, elas são células T CD8, algumas das quais expressam a forma convencional $\alpha\beta$ de CD8, e outras, o homodímero CD8 $\alpha\alpha$. As células T CD4 predominam na lâmina própria, e as células T CD8 predominam no epitélio.

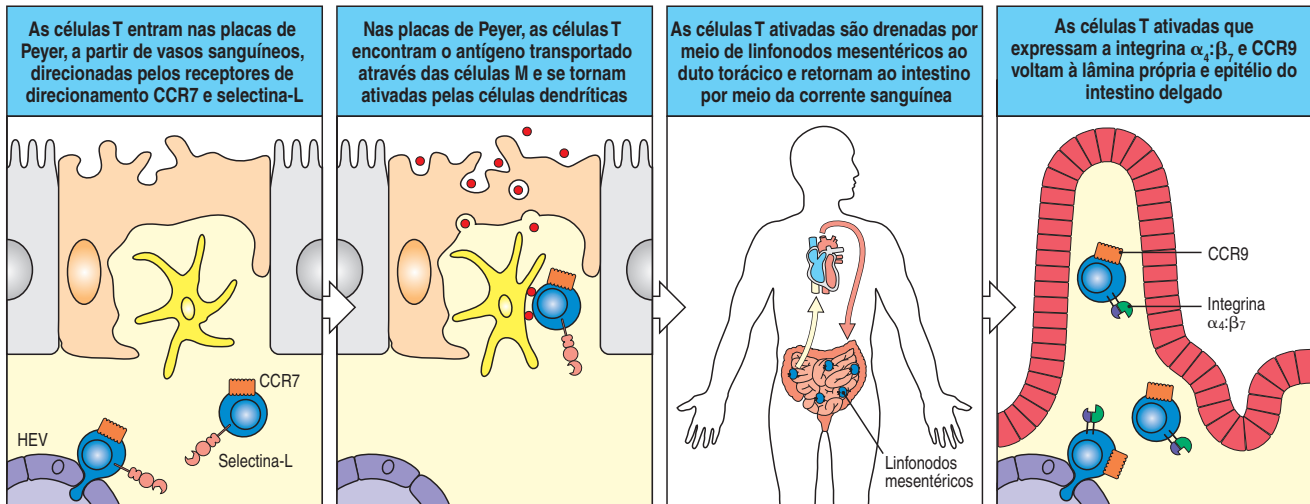


Figura 11.11 A sensibilização de células T virgens e a redistribuição de células T efectoras no sistema imune intestinal. Células T virgens carregam o receptor de quimiocina CCR7 e selectina-L, que direcionam sua entrada para as placas de Peyer por meio das vênulas endoteliais altas (HEV, *high endothelial venule*). No espaço das células T, elas encontram o antígeno que foi transportado pelas células M ao tecido linfóide e que é apresentado por células dendríticas locais. Durante a ativação, e sob o controle seletivo de células dendríticas derivadas do intestino, as células T perdem a selectina-L e adquirem o receptor de quimiocina CCR9 e a integrina $\alpha_4\beta_7$. Após a ativação, porém antes da completa diferenciação, as células T sensibilizadas saem das placas de Peyer por meio da drenagem nos linfáticos, passando através do linfonodo mesentérico para entrar no ducto torácico. O ducto torácico esvazia na corrente sanguínea, liberando as células T ativadas de volta à parede intestinal. Então, células T contendo CCR9 e $\alpha_4\beta_7$ são atraídas especificamente para deixar a corrente sanguínea e entrar na lâmina própria da vilosidade.

Os linfócitos efetores de mucosa deixam os órgãos linfóides onde eles são ativados e retornam à mucosa. Os linfócitos ativados nas placas de Peyer trafegam via linfáticos, passam através dos linfonodos mesentéricos e, eventualmente, terminam no ducto torácico. A partir daí eles circulam na corrente sanguínea por todo o corpo (ver Figura 11.11) e reentram nos tecidos da mucosa através de pequenos vasos sanguíneos na lâmina própria. Células B antígeno-específicas são iniciadas como células B produtoras de IgM nas placas de Peyer, sofrem a troca de classe para a produção de IgA e entram na lâmina própria como células plasmáticas produtoras de IgA.

O direcionamento intestino-específico é parcialmente determinado pela expressão de integrina $\alpha_4\beta_7$ nos linfócitos. Esta se liga à adressina vascular de mucosa **MAdCAM-1**, que é encontrada nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos da parede intestinal (Figura 11.12). Os linfócitos originalmente sensibilizados no intestino também são trazidos de volta como um resultado da expressão tecido-específica de quimiocinas pelo epitélio intestinal. CCL5 (TECK) é expressa pelo epitélio do intestino delgado e é um ligante para o receptor de quimiocina CCR9, expresso pelas células T e B que migram para o intestino. Mesmo dentro do intestino parece existir uma especialização regional para a expressão de quimiocinas. O cólon e as glândulas salivares expressam CCL28 (MEC, *mucosal epithelial chemokine* – ou quimiocina epitelial de mucosa), que é um ligante para o receptor CCR10 nos linfócitos que se alojam no intestino e que atrai linfoblastos B produtores de IgA.

Somente os linfócitos que encontram primeiro um antígeno em um órgão linfóide associado ao intestino são induzidos a expressar receptores de migração intestino-específicos e integrinas. Essa indução é uma propriedade específica de células dendríticas de GALT e é mediada, em parte, pelo ácido retinoico, que é um derivado da vitamina A produzida pela ação da enzima desidrogenase retinal expressa em células dendríticas intestinais. Estas células dendríticas induzem seletivamente a expressão de integrina $\alpha_4\beta_7$ e CCR9 quando apresentam antígenos e ativam células T virgens, ao passo que as células dendríticas de tecidos linfóides não-mucosos induzem as células T ativadas a expressarem integrina $\alpha_4\beta_1$, antígeno linfocitário cutâneo (CLA, *cutaneous lymphocyte antigen*) e o receptor de quimiocina CCR4, por exemplo, que os direciona a tecidos como a pele (ver Seção 10-6). Essas consequências tecido-específicas de sensibilização de linfócitos no GALT explicam porque a vacinação contra infecções intestinais necessita imunização por uma via mucosa, porque outras vias, como imunização subcutânea ou intramuscular, não envolvem células dendríticas com as propriedades corretas de sensibilização.

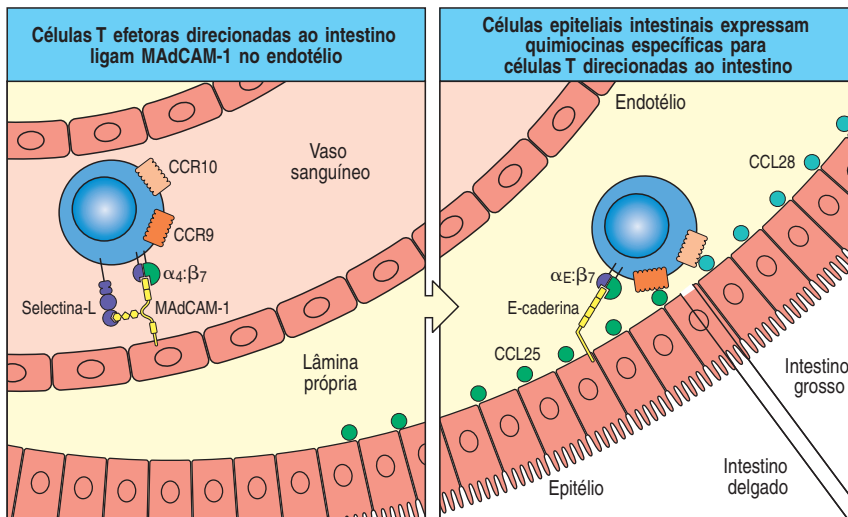


Figura 11.12 Controle molecular do direcionamento intestino-específico de linfócitos. Quadro esquerdo: linfócitos T e B sensibilizados pelo antígeno nos tecidos linfóides associados ao intestino chegam como linfócitos efetores na corrente sanguínea forrando a parede intestinal (ver Figura 11.11). Os linfócitos expressam a integrina $\alpha_4\beta_7$, a qual se liga especificamente ao MAdCAM-1 expresso seletivamente no endotélio dos vasos sanguíneos nos tecidos mucosos. Isso fornece o sinal de adesão necessário à emigração de células para dentro da lâmina própria. Quadro direito: quando sensibilizados no intestino delgado, os linfócitos efetores também expressam o receptor de quimiocina CCR9, que permite a elas responderem à CCL25 (círculos verdes) produzida pelas células epiteliais do intestino delgado; isso reforça o recrutamento seletivo. Linfócitos efetores que são sensibilizados no intestino grosso não expressam CCR9, porém expressam CCR10. Este pode responder à CCL28 (círculos azuis) produzida pelas células epiteliais do cólon para cumprir uma função similar. Linfócitos que vão entrar na camada epitelial param de expressar a integrina $\alpha_4\beta_7$, e, em vez disso, expressam a integrina $\alpha_E\beta_7$. O receptor para esta é a caderina E das células epiteliais. Essas interações podem auxiliar a manter os linfócitos no epitélio, uma vez que eles tenham entrado.

11-7 A sensibilização em um tecido de mucosa pode induzir imunidade protetora em outras superfícies mucosas

MAdCAM-1 não é inteiramente restrita aos vasos sanguíneos intestinais e pode ser encontrada na vasculatura de outras superfícies mucosas. Como resultado, os linfócitos que foram sensibilizados no GALT, por exemplo, podem recircular como células efetoras até o trato respiratório, trato geniturinário e mama em lactação. Assim, o sistema imune de mucosa forma um compartimento de recirculação unificado, referido como **sistema imune de mucosa comum**, que é distinto de outras partes do sistema imune. Isso tem diversas implicações importantes para o desenvolvimento de vacinas e permite a imunização por uma única via mucosa que é utilizada para proteger contra a infecção em outra superfície mucosa. Diversos modelos experimentais têm sido desenvolvidos, sendo bastante interessante a capacidade de imunização nasal para induzir respostas imunes no trato geniturinário contra o HIV. Além disso, a indução da produção de anticorpo IgA na mama em lactação por meio de infecção natural ou vacinação em superfícies mucosas, como no intestino, é uma maneira importante de gerar imunidade protetora que é transmitida aos bebês por transferência passiva de anticorpos no leite materno.

11-8 A IgA secretora é o isotipo de anticorpo associado ao sistema imune de mucosa

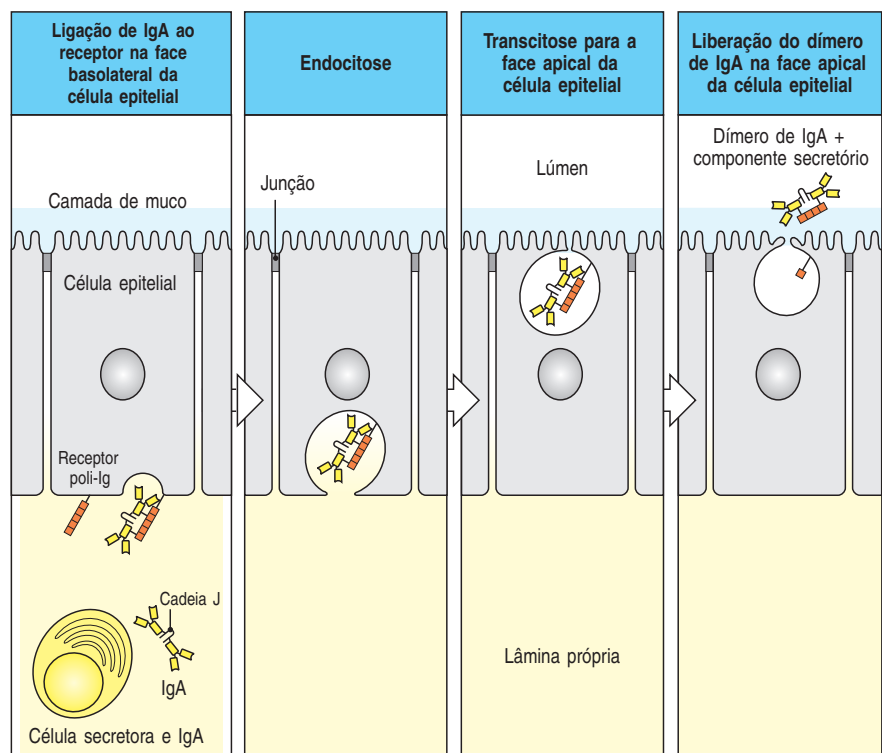
O isotipo de anticorpo dominante no sistema imune de mucosa é a IgA, que é produzida localmente por células plasmáticas presentes na parede da mucosa. Esta classe de anticorpo é encontrada em humanos em duas formas isotípicas, IgA1 e IgA2. A natureza da IgA difere entre os dois principais compartimentos nos quais elas são encontradas, no sangue e nas secreções das mucosas. No sangue, a IgA é encontrada principalmente na forma de monômero e é produzida na medula óssea por células plasmáticas derivadas das células B que foram ativadas nos linfonodos; a proporção de IgA1 e IgA2 é de 10:1 no sangue. Nos tecidos de mucosa, a IgA é quase exclusivamente produzida como um dímero ligado por uma cadeia J, e a proporção de IgA1 e IgA2 é de aproximadamente 3:2.

Os precursores de célula B virgem das células plasmáticas secretoras de IgA são ativados nas placas de Peyer e nos linfonodos mesentéricos. A troca de classe de linfócitos B virgens à produção de IgA ocorre sob o controle do fator de crescimento transformador- β (TGF- β , *transforming growth factor*) nos te-

cidos linfoides organizados do GALT utilizando os mesmos mecanismos moleculares que os linfonodos e o baço (os mecanismos moleculares da troca de classe são discutidos em detalhe no Capítulo 4, e as consequências gerais da troca de classe para as respostas imunes, no Capítulo 9). Aproximadamente 5 gramas de IgA são produzidas nos tecidos mucosos de humanos a cada dia, o que excede consideravelmente a produção de todas as outras classes de imunoglobulinas no corpo. Inúmeros patógenos intestinais comuns possuem enzimas proteolíticas que podem clivar IgA1, ao passo que a IgA2 é muito mais resistente à clivagem. Uma grande proporção de células plasmáticas secretoras de IgA2 na lâmina própria do intestino pode, portanto, ser a consequência da pressão seletiva dos patógenos contra indivíduos com baixos níveis de IgA2 no intestino.

Após a ativação e a diferenciação das células B, os linfoblastos resultantes expressam a integrina $\alpha_4\beta_7$ de migração à mucosa, assim como os receptores de quimiocinas CCR9 e CCR10. A localização das células plasmáticas secretoras de IgA nos tecidos das mucosas é determinada por mecanismos que consideramos na Seção 11-6. Uma vez na lâmina própria, as células plasmáticas sintetizam e secretam dímeros de IgA ligados pela cadeia J intactos no espaço subepitelial (Figura 11.13). A fim de alcançar seu antígeno no lúmen intestinal, a IgA precisa ser transportada através do epitélio. Isso é feito por células epiteliais imaturas localizadas na base das criptas intestinais, que expressam o **receptor de imunoglobulina polimérico (receptor poli-Ig)** em suas superfícies basolaterais. Este receptor apresenta uma alta afinidade por imunoglobulinas poliméricas ligadas por cadeia J, como é o caso da IgA, e transporta o anticorpo por transcitose até a superfície luminal do epitélio, onde este é liberado por meio da clivagem proteolítica do domínio extracelular do receptor de poli-Ig. Parte do receptor clivado permanece associada à IgA e é conhecida como **componente secretor** (frequentemente abreviado como SC, *secretory component*). O anticorpo resultante é então denominado **IgA secretora**.

Figura 11.13 Transcitose de anticorpo IgA através do epitélio é mediada pelo receptor poli-Ig, uma proteína transportadora especializada. A maior parte do anticorpo IgA é sintetizada nas células plasmáticas das membranas basais epiteliais abaixo do intestino, epitélio respiratório, glândulas lacrimais e salivares, e glândula mamária lactante. O dímero de IgA ligado à cadeia J se difunde através da membrana basal e é ligado pelo receptor poli-Ig na superfície basolateral da célula epitelial. O complexo ligado sofre transcitose, sendo transportado em uma vesícula através da célula até a superfície apical, onde o receptor poli-Ig é clivado para deixar o componente extracelular de ligação à IgA ligado à molécula de IgA, o então chamado componente secretório. O carboidrato do componente secretório se liga a mucinas do muco e prende a IgA na superfície epitelial. A parte residual do receptor poli-Ig não é funcional e é degradada. A IgA é transportada através do epitélio para dentro do lúmen de diversos órgãos que estão em contato com o ambiente externo.



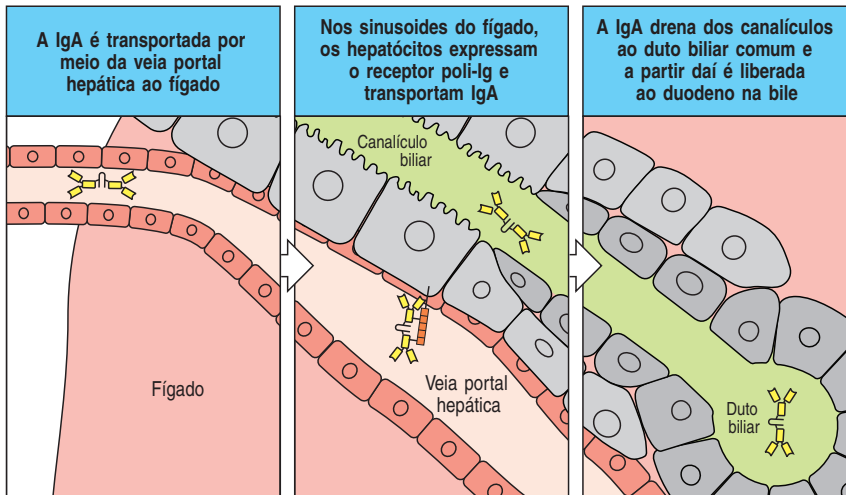


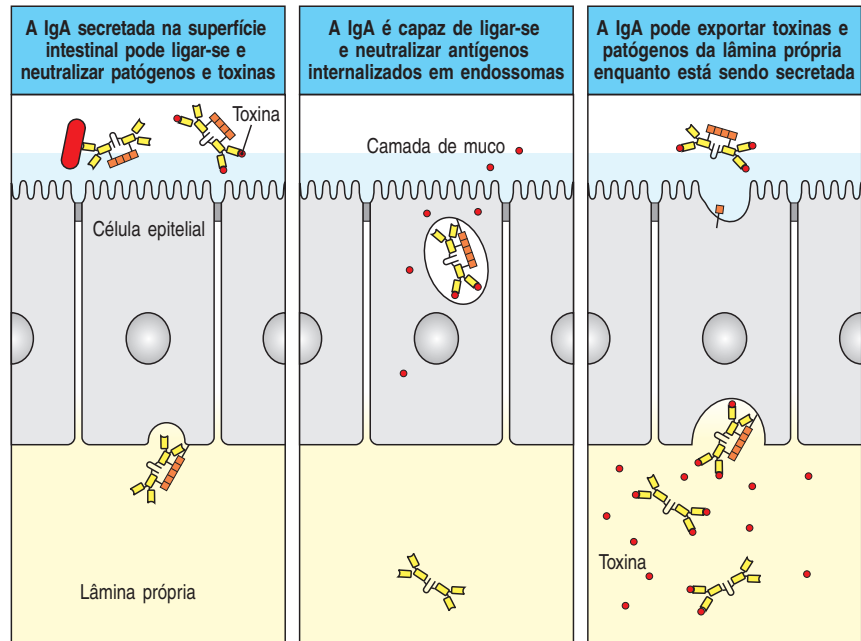
Figura 11.14 A via hepatobiliar de secreção de IgA. Em algumas espécies, o transporte direto de IgA dimérica através do epitélio intestinal é complementado pela secreção pelo fígado. O excesso da IgA dimérica produzida na parede intestinal é captada por veias porta, que drenam da lâmina própria para o fígado. No fígado, esses vasos sanguíneos (sinusoides) são revestidos por células que expressam o receptor poli-Ig, que transporta a IgA dimérica através das paredes dos vasos para dentro de vasos adjacentes que carregam bile (canaliculos). Esses canaliculos drenam para o duto biliar comum, que esvazia no intestino delgado superior, liberando sua carga de IgA secretória.

Em alguns animais existe uma segunda via de secreção de IgA no intestino – a **via hepatobiliar** (Figura 11.14). Nesse caso, os anticorpos IgA diméricos que não se ligam ao receptor poli-Ig são captados para dentro de veias porta na lâmina própria, que drenam o sangue intestinal para o fígado. No fígado, estas pequenas veias (sinusoides) são revestidas por hepatócitos que expressam o receptor poli-Ig em sua superfície basal, permitindo a captação e a transcitose de IgA para os ductos biliares unidos. Dessa forma, os anticorpos IgA secretores podem ser distribuídos diretamente no intestino delgado superior por meio do ducto biliar comum. Além disso, anticorpos IgA que ligaram antígenos no lúmen podem ser trazidos de volta à parede intestinal via células epiteliais e serem eliminados do corpo pela via hepatobiliar. Apesar de ser altamente eficiente em camundongos, coelhos, e frangos, esta via não parece ter muita importância em humanos, em quem os hepatócitos não expressam o receptor poli-Ig.

A IgA secretada no lúmen intestinal liga-se à camada de muco que recobre a superfície epitelial por meio de carboidratos no componente secretor. Sua retenção próxima à superfície epitelial significa que ela pode prevenir a aderência de microrganismos, assim como neutralizar as toxinas ou enzimas destes (Figura 11.15). Além dessa atividade no lúmen intestinal, a IgA das células epiteliais neutraliza lipopolissacarídeos bacterianos que penetram nas células epiteliais. A IgA secretora tem pouca capacidade de ativar a via clássica do complemento ou de atuar como uma opsonina, e não pode induzir inflamação. Sua principal função é limitar o acesso de patógenos às superfícies mucosas, sem o risco de dano inflamatório a esses frágeis tecidos. A IgA também apresenta um importante papel na relação simbiótica entre um indivíduo e suas bactérias comensais do intestino, auxiliando a restringir esses organismos ao lúmen intestinal. O repertório de IgA intestinal inclui anticorpos específicos para antígenos expressos por bactérias comensais; estas especificidades de anticorpos não são encontradas no soro, exceto em circunstâncias patológicas quando as bactérias comensais invadem a corrente sanguínea.

Em camundongos, uma significativa proporção de anticorpo IgA intestinal é produzida por linfócitos do subtipo B-1 (ver Seção 7-28). As células B-1 são produzidas a partir de células B na cavidade peritoneal, apresentam um repertório restrito de imunoglobulinas e produzem anticorpos contra determinados antígenos sem o auxílio de célula T. Até o momento existem poucas evidências para esta fonte de IgA em humanos, em quem todas as respostas de IgA secretora envolvem hipermutação somática e parecem ser dependentes de célula T. Além disso, sua ocorrência em camundongos pode oferecer um esclarecimento para a história da evolução de respostas específicas de anticorpos.

Figura 11.15 A IgA secretória tem diversas funções em superfícies epiteliais. Primeiro quadro: A IgA adsorve na camada de muco que recobre o epitélio, onde ela pode neutralizar patógenos e suas toxinas, prevenindo o acesso destes aos tecidos e inibindo suas funções. Segundo quadro: antígeno internalizado pela célula epitelial pode ser encontrado e neutralizado pela IgA em endossomos. Terceiro quadro: toxinas e patógenos que alcançam a lâmina própria encontram IgA dimérica patógeno-específica neste local, e os complexos resultantes são excretados dentro do lúmen através da célula epitelial, já que a IgA é secretada por meio do receptor poli-Ig.

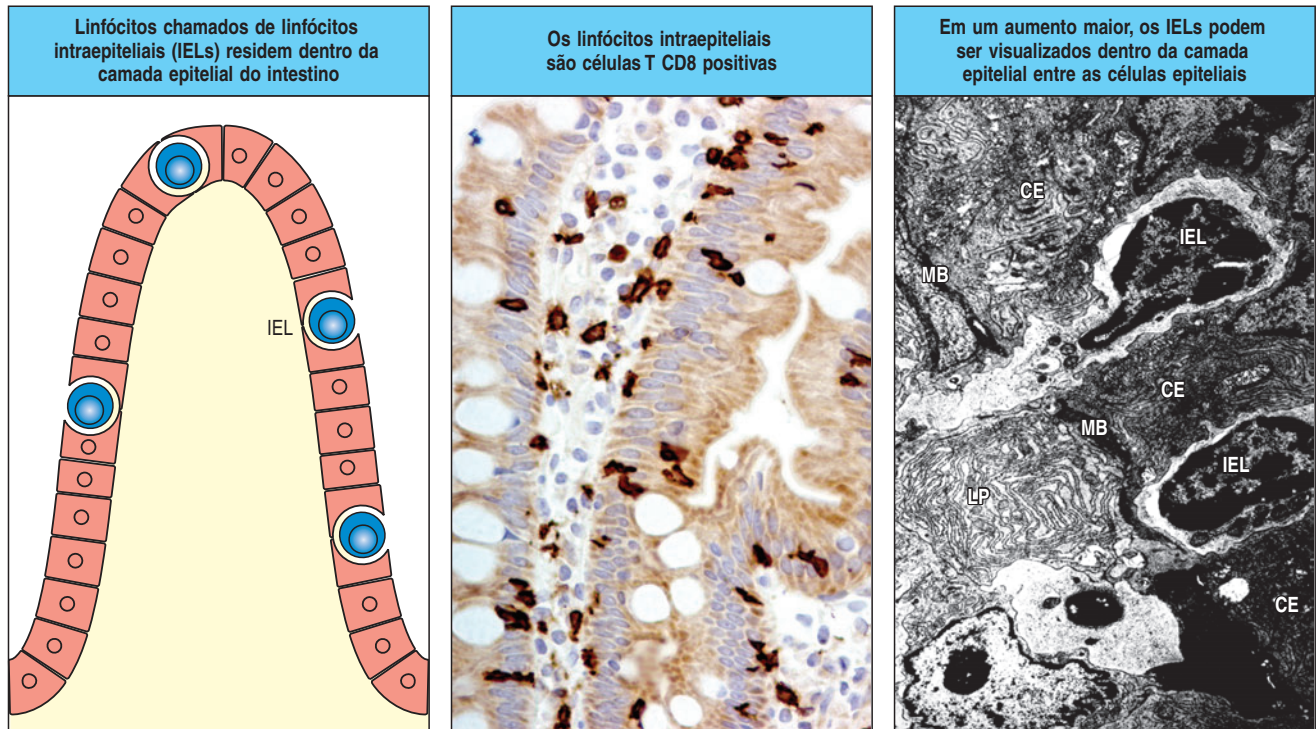


11-9 A deficiência de IgA é comum em humanos, porém pode ser revertida pela IgM secretora

A deficiência seletiva da produção de IgA é a deficiência imune primária mais comum em humanos, ocorrendo em torno de 1 a cada 500 até 1 a cada 700 indivíduos em populações de origem branca, apesar de ser um pouco mais rara em outros grupos étnicos. Uma maior incidência de doença autoimune e atopia tem sido relatada em pessoas com deficiência de IgA, porém a maioria dos indivíduos são normais, e as infecções de mucosas não são mais prevalentes do que o normal, a menos que exista também uma deficiência na produção de IgG2. Isso provavelmente reflete a capacidade da IgM em substituir a IgA como o anticorpo predominante em secreções, sendo que números aumentados de células plasmáticas produtoras de IgM são encontrados na mucosa intestinal de pacientes com deficiência de IgA. Em virtude da IgM ser um polímero ligado por cadeia J, ela é eficientemente ligada pelo receptor poli-Ig e é transportada através das células epiteliais no lúmen como IgM secretora. A importância desse mecanismo de *back-up* é mostrada por meio de camundongos nocaute, onde os animais sem IgA apresentam um fenótipo normal e aqueles sem o receptor poli-Ig são suscetíveis a infecções de mucosa.

11-10 O sistema imune de mucosa contém linfócitos T incomuns

Os linfócitos T são abundantes em tecidos de mucosa, não somente nos tecidos organizados do MALT, mas também dispersos através da mucosa. No intestino, as células T dispersas são encontradas em dois locais distintos, a lâmina própria e o epitélio (ver Figura 11.4). A população de célula T da lâmina própria apresenta uma razão de células CD4:CD8 de 3:1 ou mais, similar àquela dos tecidos linfoides sistêmicos. A maioria dessas células tem marcadores associados a células T efetoras já sensibilizadas por antígeno ou células T de memória, como, por exemplo, o CD45RO em humanos (ver Seção 10-16). Elas também expressam os marcadores de migração intestinal CCR9 e integrina $\alpha_4\beta_7$, assim como receptores para quimiocinas pró-inflamatórias, como CCL5 (RANTES). As células T da lâmina própria proliferam muito pouco quando estimuladas por mitógenos ou antígenos, porém elas secretam grandes quantidades de citocinas, como interfe-



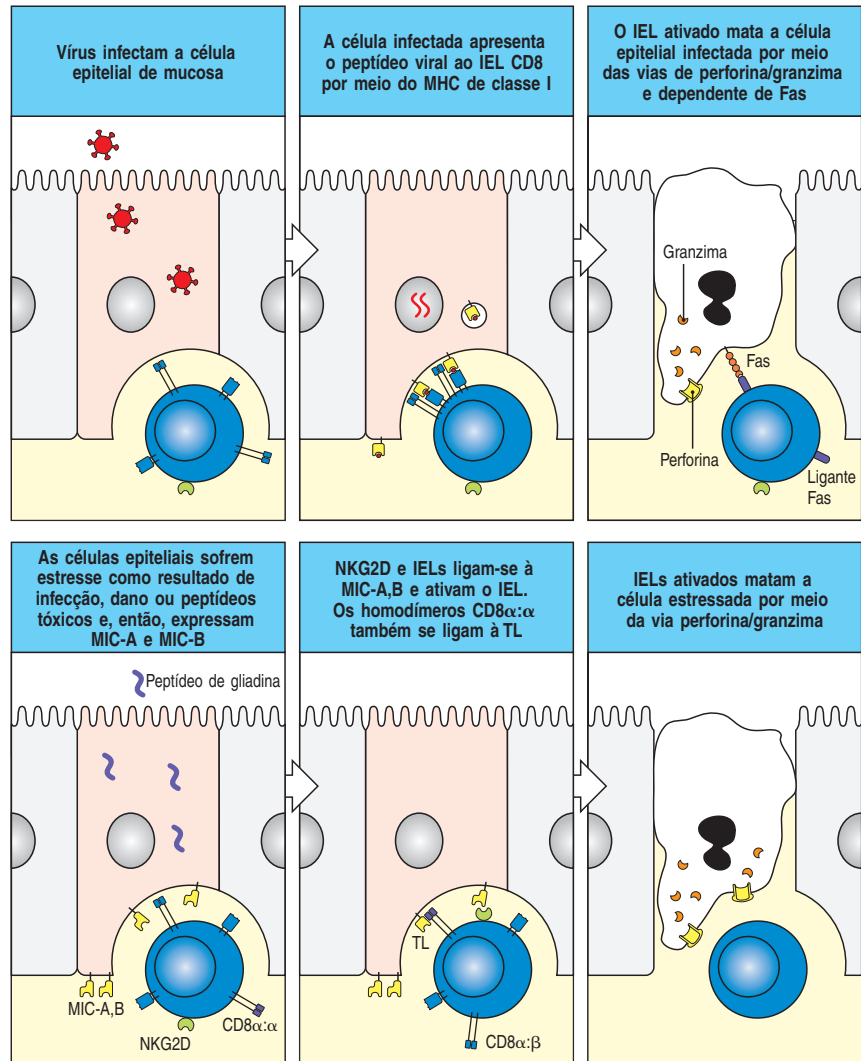
ron (IFN)- γ , interleucina (IL)-5 e IL-10, mesmo no intestino normal e na ausência de inflamação. No caso de doença celíaca e doenças intestinais inflamatórias, as células T CD4 da lâmina própria são as principais células T efetoras responsáveis pela causa do dano tecidual local, porém sua função no intestino saudável é incerta. Elas podem auxiliar na produção de IgA por células plasmáticas locais, ou podem ser células T reguladoras que estão envolvidas na prevenção de reações de hipersensibilidade a proteínas alimentares e bactérias comensais, como descrito posteriormente neste capítulo. As células T CD8 ativadas também estão presentes na lâmina própria e são capazes da produção de citocinas e de atividade citotóxica durante uma resposta imune protetora a patógenos e na inflamação.

Os linfócitos encontrados no epitélio – os **linfócitos intraepiteliais (IEL, intraepithelial lymphocyte)** – são bastante diferentes (Figura 11.16). Existem 10-15 linfócitos para cada 100 células epiteliais no intestino delgado normal, significando que esta é uma das maiores populações de linfócitos do corpo. Mais de 90% dos linfócitos intraepiteliais são células T, e em torno de 80% destes apresentam CD8, em total contraste aos linfócitos da lâmina própria. Assim como na lâmina própria, entretanto, a maioria dos linfócitos intraepiteliais tem uma aparência ativada e grânulos intracelulares que contêm perforina e granzimas, como verificado nas células T citotóxicas efetoras. Os receptores de célula T da maioria desta população linfocitária mostram evidências de uso restrito dos segmentos gênicos V(D)J, indicando que eles podem expandir localmente em resposta a um número relativamente pequeno de antígenos. Os linfócitos intraepiteliais do intestino delgado expressam o receptor de quimiocina CCR9, porém apresentam a integrina $\alpha_E\beta_7$ em sua superfície, em vez da integrina $\alpha_E\beta_7$ encontrada em outras células T que migram ao intestino. O receptor para a integrina $\alpha_E\beta_7$ é a caderina E da superfície de células epiteliais, e esta interação pode auxiliar esses linfócitos a permanecerem no epitélio (ver Figura 11.12).

A origem e as funções dos linfócitos intraepiteliais são controversas. Em animais jovens, e em adultos de algumas espécies, existem grandes números de células T $\gamma\delta$ no epitélio intestinal. No camundongo adulto normal e em humanos, entretanto, as células T $\gamma\delta$ são encontradas em números similares no epitélio e na

Figura 11.16 Linfócitos intraepiteliais. O epitélio do intestino delgado contém uma grande população de linfócitos conhecidos como linfócitos intraepiteliais (IELs, *intraepithelial lymphocytes*) (quadro da esquerda). A micrografia do centro é de uma secção do intestino delgado humano, na qual células T CD8 foram marcadas de marrom com um anticorpo monoclonal com peroxidase. A maioria dos linfócitos do epitélio são células T CD8. Aumento de 400 x. A micrografia eletrônica da direita mostra que os IELs residem entre células epiteliais (CE) na membrana basal (MB) separando a lâmina própria (LP) do epitélio. Um IEL pode ser visualizado cruzando a membrana basal para dentro do epitélio, deixando um rastro de citoplasma no seu caminho. Aumento de 8.000 x.

Figura 11.17 Funções dos linfócitos intraepiteliais. Existem dois tipos principais de linfócitos intraepiteliais (IELs). Como mostrado nos quadros superiores, um dos tipos são células T CD8 citotóxicas convencionais que reconhecem peptídeos derivados de vírus ou outros patógenos intracelulares ligados a moléculas clássicas de MHC classe I nas células epiteliais infectadas. O IEL ativado reconhece complexos peptídeo-MHC específicos por meio de seu receptor $\alpha:\beta$ de célula T, com o heterodímero $CD8\alpha:\beta$ como correceptor. O IEL libera perforina e granzima, que matam a célula infectada. A apoptose de células epiteliais também pode ser induzida por meio da ligação do ligante Fas da célula T ao Fas da célula epitelial. Nos quadros inferiores, são mostradas as células epiteliais que foram estressadas por infecção ou crescimento celular alterado, pelo peptídeo tóxico da proteína α -gliadina (um componente do glúten), superexpressão de moléculas não-clássicas de MHC de classe I MIC-A e MIC-B e produção de IL-15. IELs das proximidades são ativados pela IL-15 e reconhecem MIC-A e MIC-B por meio do receptor NKG2D (ver Seção 2-32); estes linfócitos são chamados de IELs do tipo b. Eles também matam as células epiteliais, liberando perforina e granzima. Esses IELs carregam o homodímero $CD8\alpha:\alpha$, e esta proteína também pode contribuir para o reconhecimento de células infectadas por meio da ligação direta à molécula não-clássica de MHC de classe I TL, codificada na região T do MHC, que está presente em células epiteliais.



corrente sanguínea. Em camundongos, em torno de 50% dos linfócitos intraepiteliais expressam a forma incomum $\alpha:\alpha$ homodimérica de CD8 e são divididos em dois grupos com base na forma de CD8 que é expressa. Um dos tipos, designado tipo a, são células T convencionais que apresentam receptores de célula $T\alpha:\beta$ e o heterodímero $CD8\alpha:\beta$. Eles são derivados de células T CD8 virgens ativadas na placas de Peyer como descrito, e atuam como células T citotóxicas MHC de classe I-restritas convencionais, matando células infectadas por vírus, por exemplo (Figura 11.17, quadros superiores). Eles também secretam citocinas efetoras como $IFN-\gamma$.

A segunda classe de linfócitos intraepiteliais, designada tipo b, compreende células T que expressam o homodímero α CD8 ($CD8\alpha:\alpha$). Estes apresentam tanto um receptor de célula T $\alpha:\beta$ como $\gamma:\delta$. Os receptores das células T $\alpha:\beta$ deste grupo, entretanto, não se ligam a ligantes MHC-peptídeo convencionais, mas, em vez disso, ligam-se a um número de outros ligantes, incluindo moléculas de MHC classe Ib (ver Seções 5-17 e 5-18). Ao contrário de uma célula T intraepitelial típica, muitas dessas células T do tipo b não sofrem seleção positiva e negativa convencional no timo (ver Capítulo 7) e aparentemente expressam receptores de célula T autorreativos. A ausência da proteína $CD8\alpha:\beta$, entretanto, significa que estas células T têm baixa afinidade para complexos MHC-peptídeo convencionais e, assim, não podem atuar como células efetoras autorreativas.

Recentemente ainda se acreditava que os linfócitos intraepiteliais do tipo b eram derivados da diferenciação extratimo de célula T que ocorre no próprio intestino, talvez em agregados linfoides conhecidos como **criptoplacas**, que são encontrados na parede intestinal. Entretanto, um trabalho subsequente sugere que as criptoplacas podem ser os locais onde as células indutoras de tecido linfóide (ver Seção 7-24) são acumuladas. Em resposta ao estímulo antigênico pós-natal, essas resultam em folículos linfoides isolados ricos em célula B (ver Seção 11-3). Agora, parece que todos os linfócitos intraepiteliais, incluindo aqueles do tipo b, necessitam do timo para diferenciação, apesar daqueles que expressam o homodímero CD8 α poderem escapar da seleção negativa convencional por antígenos próprios como resultado de sua baixa afinidade por moléculas do MHC próprias. Ao invés disso, a expressão do homodímero CD8 α pode dar início a um processo chamado **seleção agonista**, no qual as células T duplo-positivas primárias/duplo-negativas tardias são positivamente selecionadas no timo por ligantes de alta afinidade, diferente do processo que é sugerido coordenar a seleção de células T_{reg} CD4 CD25 e células T NK (ver Capítulo 7). Os precursores de linfócitos intraepiteliais saem do timo antes de estarem completamente diferenciados e sofrem uma maturação adicional no intestino, que pode envolver uma seleção positiva adicional em moléculas do MHC clássicas expressas no epitélio. Em algumas linhagens de camundongo, uma das moléculas selecionadas no intestino é o antígeno de leucemia tímica (TL, *thymus leukemia*), que é uma molécula do MHC classe I não-clássica que não apresenta peptídeos antigênicos. TL é expresso pelas células epiteliais e se liga diretamente e com alta afinidade ao homodímero CD8 α .

Além da seleção agonista, os linfócitos intraepiteliais do tipo b compartilham outras propriedades de células do sistema imune inato, incluindo a expressão constitutiva de atividade citotóxica e de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, assim como de receptores para essas moléculas. Todos os linfócitos intraepiteliais expressam altos níveis do receptor NK de lectina tipo-C ativadora NKG2D (ver Seções 2-31 e 2-32). Ele se liga a duas moléculas como MHC – MIC-A e MIC-B – que são expressas nas células epiteliais intestinais em resposta a dano e estresse celular. As células danificadas podem, então, ser reconhecidas e mortas pelos linfócitos intraepiteliais. Esses linfócitos podem ser considerados, em termos de evolução, como sendo a interface entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa. O seu papel no intestino pode ser o rápido reconhecimento e a eliminação de células epiteliais que expressam um fenótipo anormal como resultado de estresse ou infecção (Figura 11.17, quadros inferiores). Existem outras evidências de que os linfócitos intraepiteliais são importantes ao controle e subsequente reparo da mucosa, uma função particularmente associada ao subgrupo $\gamma\delta$ dessas células T, que apresentam uma função similar no reparo da pele. Essas funções dos linfócitos intraepiteliais também podem estar envolvidas na causa de doenças. Por exemplo, a atividade citotóxica dependente de MIC-A destas células T está reforçada na doença celíaca, a qual está associada a dano epitelial e números aumentados de linfócitos intraepiteliais. Essa ativação é mediada pela IL-15, que é liberada pelas células epiteliais em resposta a determinados componentes do glúten.

Resumo

Os tecidos de mucosa do corpo como o intestino e o trato respiratório são expostos continuamente a uma enorme quantidade de diferentes antígenos, que podem ser invasores patogênicos ou materiais inofensivos como alimentos e organismos comensais. O potencial das respostas imunes a estes antígenos é controlado por um compartimento diferente do sistema imune, o sistema imune de mucosa, que é o maior do corpo e possui muitos aspectos únicos. Estes incluem distintas vias e processos para captação e apresentação de antígenos, exploração de células M para o transporte de antígenos sobre o epitélio das placas de Peyer, e populações incomuns de células dendríticas que fornecem propriedades de migração intestinal às células que elas ativam. Os linfócitos sensibilizados nos tecidos linfoides

associados à mucosa adquirem receptores específicos de migração, fazendo com que eles sejam redistribuídos de volta às superfícies mucosas como células efetoras. A exposição antigênica no lado externo do sistema imune de mucosa não pode reproduzir estes efeitos. Os tecidos linfoides associados à mucosa também geram diferentes respostas efetoras a partir de outras em outros locais do corpo, incluindo formas de imunidade inata. A resposta imune adaptativa em tecidos mucosos é caracterizada pela produção de IgA dimérica secretora e pela presença de diferentes populações de células T efetoras cujas propriedades funcionais e fenotípicas são altamente influenciadas por sua localização anatômica.

A resposta de mucosa à infecção e a regulação de respostas imunes de mucosa

O principal papel da resposta imune de mucosa é a defesa contra agentes infecciosos, que incluem todas as formas de microrganismos, desde vírus a parasitos multicelulares. Isso significa que o hospedeiro deve ser capaz de gerar um amplo espectro de respostas imunes para que possa responder ao desafio de patógenos individuais, e não é novidade que muitos micróbios desenvolvem maneiras de adaptação e subversão à resposta do hospedeiro. A fim de ser capaz de assegurar respostas adequadas aos patógenos, o sistema imune de mucosa necessita reconhecer antígenos inofensivos e não produzir respostas efetoras equivalentes a eles. Um importante papel deste compartimento do sistema imune é o balanço das demandas em competição, e esses mecanismos formam o principal foco das seguintes seções.

11-11 Os patógenos entéricos causam uma resposta inflamatória local e o desenvolvimento de imunidade protetora

Apesar dos inúmeros mecanismos inatos do intestino e da acirrada competição da flora normal, o intestino é um local de frequente infecção por microrganismos patogênicos. Estes incluem muitas espécies de vírus, bactérias patogênicas entéricas, como espécies de *Salmonella* e *Shigella*, e protozoários, como as tênias e os oxiúros (Figura 11.18). Esses patógenos causam doenças de diversas maneiras, mas há certas características comuns de infecção que são cruciais ao entendimento de como esses patógenos estimulam uma resposta imune pelo hospedeiro. A chave para esta questão no intestino, assim como para qualquer outro local do corpo, é a ativação do sistema imune inato.

Os mecanismos inatos eliminam a maioria das infecções intestinais rapidamente e sem disseminação significativa além do intestino. A ativação de células inflamatórias locais por meio de receptores de reconhecimento padrão, como os receptores semelhantes ao Toll (TLRs, *Toll-like receptors*), é importante neste processo, porém as próprias células epiteliais intestinais contribuem de maneira significativa, não sendo apenas vítimas passivas de infecção. As células epiteliais não expressam TLRs ou CD14 (uma parte essencial do complexo TLR-4 que detecta lipopolissacarídeo bacteriano) em sua superfície apical e, provavelmente, não são capazes de sentir as bactérias que se encontram no lúmen intestinal. Elas apresentam TLR-5 em suas superfícies basais, fazendo com que elas possam reconhecer flagelina (a proteína da qual os flagelos bacterianos são produzidos) em bactérias que tentam atravessar a barreira epitelial. Camundongos mutantes que não apresentam este receptor demonstram suscetibilidade aumentada a infecções por *Salmonella*, por exemplo. Eles também possuem TLRs em vacúolos intracelulares que podem detectar patógenos e seus produtos que foram internalizados por endocitose (Figura 11.19).

As células epiteliais também possuem sensores intracelulares que podem reagir a microrganismos ou seus produtos que entram no citoplasma (ver Figura 11.19). Estes sensores incluem as proteínas do domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos NOD1 e NOD2, que estão relacionadas aos TLRs (ver Seção 2-9). Essas proteínas também são conhecidas como CARD4 e CARD15, respectivamente, pois elas contêm um domínio recrutador de caspase. NOD1 reconhece um tripeptídeo muramyl, o qual contém ácido diaminopimélico que é encontrado somente nas paredes celulares de bactérias Gram-negativas; NOD2 reconhece um dipeptídeo muramyl encontrado nos peptídeoglicanos da maioria das bactérias, e as células epiteliais deficientes em NOD2 são menos resistentes à infecção por bactérias intracelulares. A oligomerização de NOD1 ou NOD2 faz com que eles possam ligar-se e ativar a proteína quinase RICK (também conhecida como Rip2

Patógenos intestinais e doenças humanas	
Bactérias	
<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Salmonella enteritidis</i> <i>Vibrio cholera</i> <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>flexneri</i> , <i>sonnei</i> <i>E. coli</i> enteropatogênica (EPEC) <i>E. coli</i> enterohemolítica (EHEC) <i>E. coli</i> enterotoxigênica (ETEC) <i>E. coli</i> enteroagregadora (EAEC) <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	Febre tifoide Febre entérica (paratifoide) Intoxicação alimentar Cólera Disenteria Gastrenterite, infecção sistêmica Gastrenterite, infecção sistêmica Gastrenterite, "diarreia do viajante" Gastrenterite, infecção sistêmica Gastrenterite, infecção sistêmica Enterocolite necrozante Gastrenterite Gastrenterite Gastrenterite Gastrenterite Gastrite, úlcera péptica, câncer gástrico TB intestinal Infecção alimentar
Vírus	
Rotavírus Vírus Norwalk-like Astrovírus Adenovírus	Gastrenterite Gastrenterite não-bacteriana Gastrenterite não-bacteriana Gastrenterite não-bacteriana
Parasitas	
Protozoários	
<i>Giardia lamblia</i> <i>Blastocystis hominis</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Microsporidium</i> sp.	Gastrenterite Gastrenterite (hospedeiros imunocomprometidos) Gastrenterite, doença sistêmica (hospedeiros imunocomprometidos) Gastrenterite (hospedeiros imunocomprometidos) Disenteria amébia + abscessos hepáticos Diarreia
Helmintos	
<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Necator americanus</i> <i>Strongyloides</i> sp. <i>Enterobius</i> sp. <i>Trichinella spiralis</i> <i>Trichuris trichiura</i> <i>Taenia</i> sp. <i>Schistosoma</i> sp.	Infecção de intestino delgado Infecção de intestino delgado Infecção de intestino delgado Infecção de intestino grosso Triquinose Infecção de intestino grosso Infecções por tênia Esquistossomose: enterite, infecção mesentérica

Figura 11.18 Patógenos intestinais e doenças infecciosas em humanos. Muitas espécies de bactérias, de vírus e de parasitos podem causar doença no intestino humano.

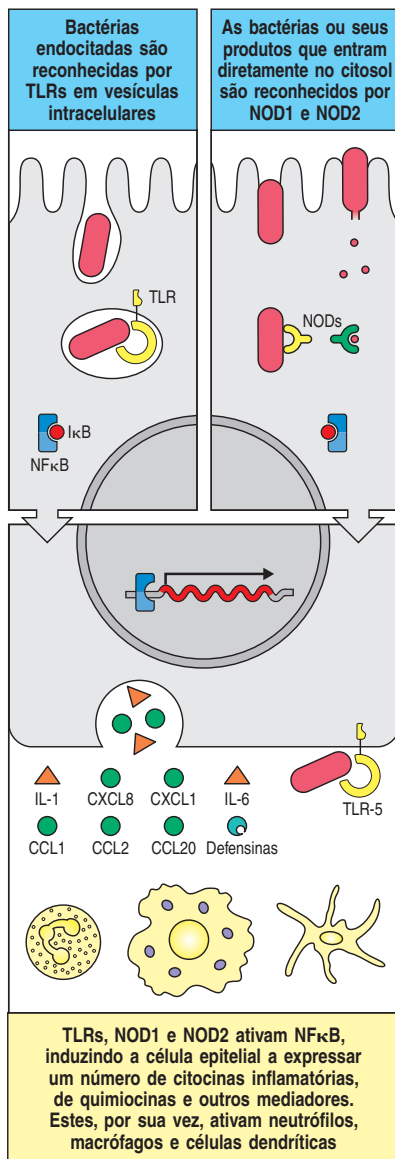


Figura 11.19 Células epiteliais exercem um importante papel na defesa inata contra patógenos. Receptores semelhantes ao (TLRs, *Toll-like receptors*) estão presentes em vesículas intracelulares ou na superfície basolateral de células epiteliais, onde eles reconhecem diferentes componentes de bactérias invasoras. Os receptores de reconhecimento padrão NOD1 e NOD2 são encontrados no citoplasma e reconhecem peptídeos de parede celular de bactérias. Tanto TLRs quanto NODs ativam a via de NFκB, levando à geração de respostas pró-inflamatórias por células epite-

liais. Estas incluem a produção de quimiocinas, como CXCL8, CXCL1(GROα), CCL1 e CCL2, as quais atraem neutrófilos e macrófagos, e CCL20 e β-defensina, que atraem células dendríticas imaturas além de possuírem propriedades antimicrobianas. As citocinas IL-1 e IL-6 também são produzidas e ativam macrófagos e outros componentes da resposta inflamatória aguda. As células epiteliais também expressam MIC-A e MIC-B e outras moléculas do MHC não-clássicas relacionadas a estresse, que podem ser reconhecidas por células do sistema imune inato. IκB, inibidor de NFκB.

e CARDIAC) através do domínio recrutador de caspase desta. Isso resulta na ativação da via de NFκB nas células epiteliais, que leva à liberação de citocinas, de quimiocinas e das defensinas antimicrobianas (ver Seção 2-3). A via de NFκB é mostrada em detalhes na Figura 6.21. Outros produtos de célula epitelial incluem a quimiocina CXCL8 (IL-8), que é um potente quimioatraente de neutrófilos, e as quimiocinas CCL2, CCL3, CCL4 e CCL5, que são quimioatraentes para monócitos, eosinófilos e células T. As células epiteliais também aumentam sua produção de CCL20, que atrai células dendríticas imaturas por meio do receptor CCR6. Dessa forma, o início da infecção ativa um influxo de células inflamatórias e linfócitos da corrente sanguínea para a mucosa, auxiliando na indução de uma resposta imune específica a antígenos do agente infeccioso.

A lesão e o estresse dos enterócitos que forram o intestino também estimulam a expressão de moléculas do MHC não-clássicas, como MIC-A e MIC-B (ver Figura 11.17). Estas podem ser reconhecidas pelo receptor NKG2D em linfócitos citotóxicos locais, os quais são ativados para matar as células epiteliais infectadas, promovendo o reparo e a recuperação da mucosa danificada.

11-12 O resultado da infecção por patógenos é determinado por uma complexa interação entre o microrganismo e a resposta imune do hospedeiro

Inúmeros patógenos entéricos exploram os mecanismos de captação antigênica do hospedeiro por meio de células M e inflamação como parte de sua estratégia de invasão. Poliovírus, reovírus e alguns retrovírus são transportados através das células M por transcitose e são capazes de iniciar uma infecção em tecidos distantes do intestino após sua liberação no espaço subepitelial. O HIV pode usar uma via similar nos tecidos linfoides da mucosa retal, onde encontram e infectam, primeiramente, células dendríticas. Muitas das bactérias entéricas importantes também entram no organismo por meio das células M. Essas incluem *Salmonella typhi*, o agente causal do tifo, *Salmonella typhimurium*, a principal causadora de intoxicações alimentares, espécies de *Shigella* que causam disenteria, e *Yersinia pestis*, que causa a praga. Após a entrada na célula M, essas bactérias produzem fatores que reorganizam o citoesqueleto da célula M de uma maneira que ative a sua transcitose.

As células M não são a única porta de entrada para a mucosa. Algumas bactérias intestinais como *Clostridium difficile* ou *Vibrio cholerae* produzem altos níveis de toxinas proteicas secretadas, fazendo com que essas bactérias causem doença sem a necessidade de invadir o epitélio. Outras bactérias, como *E. coli* enteropatogênica e enterohemolítica, tem mecanismos especializados de ligação e invasão às células epiteliais, fazendo com que elas causem dano intestinal e produzam toxinas nocivas a partir de uma localização intracelular. Vírus como os rotavírus também invadem diretamente os enterócitos. Alguns dos mecanismos de entrada utilizados por salmonelas são mostrados na Figura 11.20 e os de shigelas na Figura 11.21.

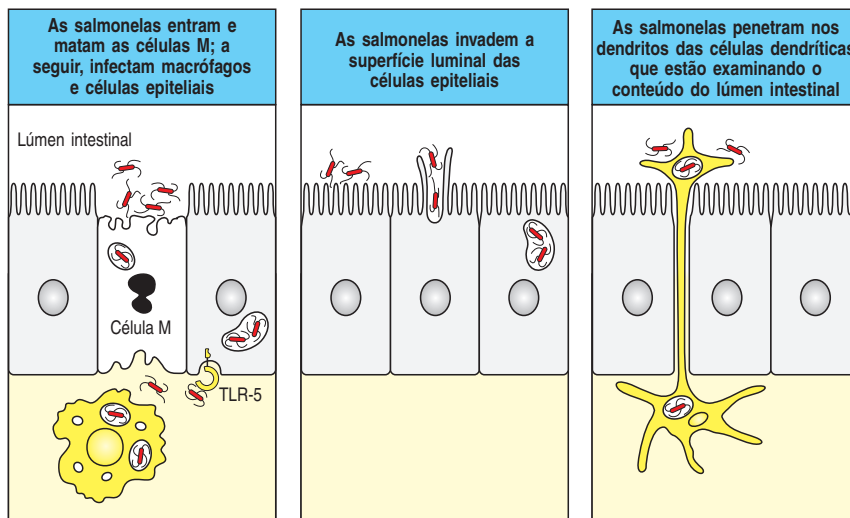
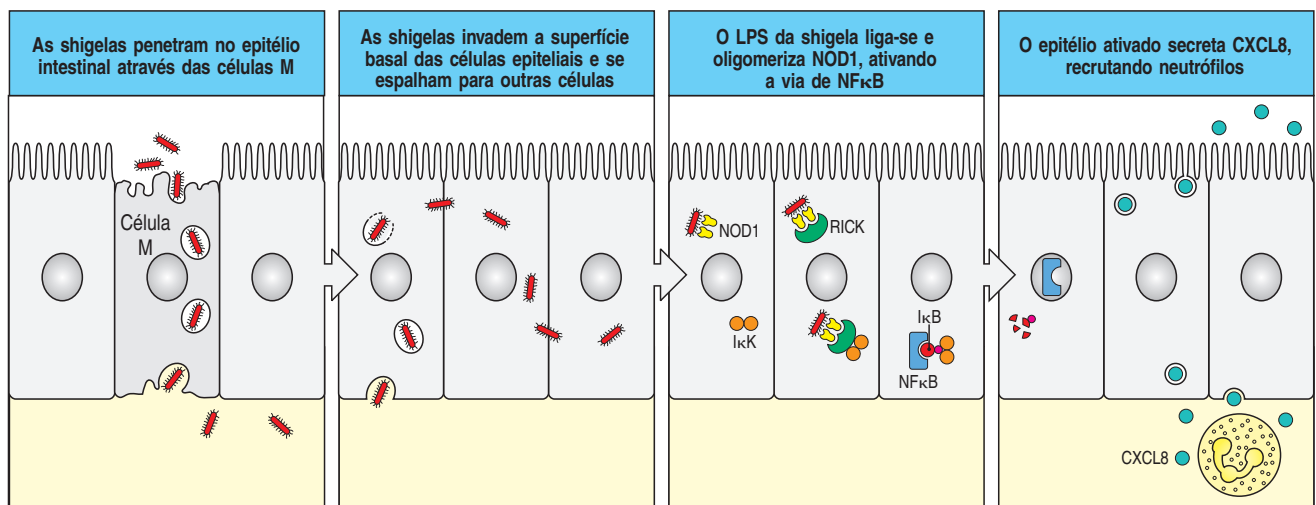


Figura 11.20 *Salmonella typhimurium*, uma importante causa de intoxicação alimentar, pode penetrar a camada epitelial do intestino por três vias. Na primeira via (quadro à esquerda), *S. typhimurium* adere e penetra nas células M, induzindo a morte destas células por apoptose. Após penetrar o epitélio, essa bactéria infecta macrófagos e células epiteliais intestinais. As células epiteliais expressam TLR-5 em sua membrana basal; esse, então, liga-se à flagelina na salmonela, ativando uma resposta inflamatória por meio da via de $\text{NF}\kappa\text{B}$. A salmonela também pode invadir células epiteliais intestinais diretamente por aderência de sua fímbria à superfície epitelial luminal (quadro central). Na terceira via de entrada, as células dendríticas que examinam o lúmen intestinal estendem os dendritos por entre as células epiteliais. Estes, então, rompem efetivamente a camada epitelial e podem ser infectados pela salmonela no lúmen (quadro à direita).

Uma vez liberados no espaço subepitelial, as bactérias patogênicas e os vírus são capazes de causar uma infecção mais disseminada de diversas maneiras. Paradoxalmente, a resposta inflamatória do hospedeiro é uma parte adicional e frequentemente essencial deste processo invasivo. As bactérias transcitosadas através das células M estão livres para interagir com TLRs em células inflamatórias como macrófagos e em superfícies basais de células epiteliais adjacentes. Além disso, após sua ingestão pelos fagócitos, muitos destes micróbios induzem a morte do fagócito por apoptose dependente de caspase. Tudo isso estimula a produção de uma cascata de mediadores inflamatórios da resposta imune inata, dentre os quais a $\text{IL-1}\beta$ e o $\text{TNF-}\alpha$, que perdem as junções entre as células epiteliais. Ocorre, então, a remoção da barreira normal contra invasões bacterianas, fazendo com que os microrganismos entrem no tecido intestinal a partir do lúmen e estabeleçam a infecção.

Figura 11.21 *Shigella flexneri*, uma das causas de disenteria bacteriana, infecta as células intestinais epiteliais, acionando a ativação da via $\text{NF}\kappa\text{B}$. *Shigella flexneri* liga-se às células M e é translocada para baixo do epitélio intestinal (primeiro quadro). A bactéria infecta as células epiteliais intestinais a partir de sua superfície basal e são liberadas no citoplasma (segundo quadro). O lipopolissacarídeo (LPS) das shigelas se liga e oligomeriza a proteína NOD1; esta proteína

oligomerizada liga-se à proteína quinase RICK, que aciona a ativação da via do $\text{NF}\kappa\text{B}$, levando à transcrição de genes de quimiocinas e citocinas (terceiro quadro). As células epiteliais ativadas liberam a quimiocina CXCL8 (IL-8), que age como um quimioatraente de neutrófilos (quarto quadro). $\text{I}\kappa\text{K}$, quinase $\text{I}\kappa\text{B}$; $\text{I}\kappa\text{B}$, inibidor de $\text{NF}\kappa\text{B}$.



Apesar do aparente benefício aos invasores, é importante lembrar que o principal papel dos mediadores e células induzidos pela resposta imune inata é auxiliar no início da resposta imune adaptativa que, por fim, eliminará o micróbio. No centro deste efeito protetor estão as citocinas IL-12 e IL-18 produzidas pelos macrófagos infectados. Estas coordenam a produção de IFN- γ por células T antígeno-específicas, as quais, por sua vez, reforçam a capacidade do macrófago em matar a bactéria por ele ingerida. Assim, a resposta imune inata a bactérias entéricas tem efeitos aparentemente opostos. Ela orquestra uma série de mecanismos efetores potentes que tem como objetivo a eliminação da infecção, porém estes mecanismos são explorados pelo organismo invasor. O fato de que a resposta imune protetora vence na maioria dos casos é o testemunho da eficiência e da adaptabilidade do sistema imune de mucosa.

A interação patógeno-hospedeiro é complicada pelo fato de que muitos micróbios entéricos têm a capacidade de modular a resposta inflamatória do hospedeiro. Por exemplo, espécies de *Yersinia* produzem proteínas Yop, que podem inibir a resposta inflamatória e bloquear a fagocitose e morte intracelular de micróbios pelos fagócitos. *Salmonella typhi* cria sua própria segurança quando entra nos fagossomos e modifica a membrana destes, além de prevenir o recrutamento de mecanismos de morte. *Shigella*, em contraste, reside no citoplasma das células epiteliais, onde remodela o citoesqueleto de actina, criando uma maquinaria molecular que permite com que ela dissemine de célula a célula sem a exposição ao sistema imune. Todos esses microrganismos também induzem apoptose em células fagocitárias, incapacitando uma importante arma da resposta inflamatória, assim como reforçando sua disseminação. As moléculas imunomodulatórias produzidas por essas bactérias são frequentemente essenciais para a sua capacidade de causar doença, o que ressalta o seu papel no ciclo de vida bacteriano.

11-13 O sistema imune de mucosa deve manter um balanço entre a imunidade protetora e a homeostase para um grande número de diferentes antígenos

A maioria dos antígenos encontrados pelo sistema imune intestinal normal não são derivados de patógenos, mas de alimentos e bactérias comensais. Estes não são somente inofensivos; são também altamente benéficos ao hospedeiro. Antígenos desse tipo normalmente não induzem uma resposta imune, ao contrário do fato de que, assim como qualquer outro antígeno externo, não haverá uma tolerância a eles em virtude de não estarem presentes no timo durante o desenvolvimento dos linfócitos (ver Capítulo 7). O sistema imune de mucosa desenvolveu sofisticadas maneiras de discriminar entre patógenos e antígenos inócuos.

Ao contrário da crença popular, proteínas alimentares não são completamente digeridas no intestino; quantidades significantes são absorvidas no corpo de uma forma imunologicamente relevante. A resposta defeituosa à administração oral de um antígeno proteico é o desenvolvimento de um estado de falta de resposta periférica específica, conhecido como **tolerância oral**. Esta pode ser demonstrada em animais experimentais por meio da alimentação destes com uma proteína externa como a ovoalbumina (Figura 11.22). Quando os animais alimentados são desafiados com o antígeno por uma via não-mucosa, como subcutânea e intravenosa, a resposta imune esperada é cortada ou está ausente. Esta supressão de respostas imunes sistêmicas é duradoura e antígeno-específica: respostas a outros antígenos não são afetadas. Uma supressão semelhante de respostas imunes subsequentes é observada após a administração de proteínas inertes no trato respiratório, dando início ao conceito de **tolerância de mucosa** como a resposta comum a tais antígenos apresentados por uma superfície mucosa.

Todos os aspectos da resposta imune periférica podem ser afetados por meio da tolerância oral, apesar das respostas efetoras dependentes de célula T e da pro-

Figura 11.22 Sensibilização imune e tolerância oral são resultados diferentes de exposição intestinal a antígeno. Quadro superior: o sistema imune intestinal gera imunidade protetora contra antígenos que são nocivos ao hospedeiro, como organismos patogênicos e seus produtos. Anticorpos IgA são produzidos localmente, IgG e IgA séricos também, e as células T efectoras apropriadas são ativadas no intestino e outros locais. Quando o antígeno é encontrado novamente, existe uma memória efetiva, que assegura uma rápida proteção. Antígenos inofensivos, como proteínas alimentares ou antígenos de bactérias comensais, induzem um fenômeno conhecido como tolerância oral. Eles não possuem os sinais de perigo necessários para ativar as células apresentadoras de antígeno locais, ou não invadem suficientemente para causar inflamação.

No caso de proteínas alimentares, não existe uma produção local de anticorpo IgA ou de alguma resposta de anticorpo sistêmica primária, nem mesmo de células T ativadas. Como mostrado nos quadros inferiores, a tolerância oral pode ser induzida por meio da administração de uma proteína como ovoalbumina a um camundongo normal. Primeiramente, os camundongos são alimentados com ovoalbumina ou com outra proteína como controle. Sete dias após, os camundongos foram imunizados subcutaneamente com ovoalbumina e um adjuvante; duas semanas após, respostas imunes sistêmicas como anticorpos séricos e função de célula T foram medidas. Os camundongos alimentados com ovoalbumina apresentaram uma menor resposta imune sistêmica específica para ovoalbumina do que aqueles alimentados com a proteína controle.

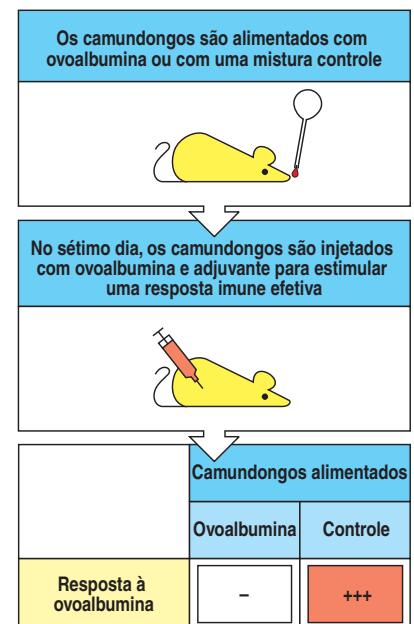
dução de IgE tenderem a ser mais inibidas do que as respostas de anticorpo IgG sérico. Assim, as respostas imunes sistêmicas mais suscetíveis à tolerância oral são aquelas que estão geralmente associadas à inflamação tecidual. As respostas imunes de mucosa ao antígeno também são prevenidas, significando que o fenômeno se estende aos tecidos locais e periféricos. Acredita-se que uma falha na tolerância oral ocorra no caso de doença celíaca. Nesta condição, indivíduos geneticamente suscetíveis geram respostas de células T CD4, produtoras de IFN- γ , contra a proteína do glúten encontrada no trigo, e a inflamação resultante destrói o intestino delgado superior (ver Seção 13-15).

Os mecanismos de tolerância oral a antígenos proteicos são parcialmente entendidos, porém é provável que estes incluam anergia ou deleção de células T antígeno-específicas e a geração de células T reguladoras de diferentes tipos. Estas podem ser encontradas nas placas de Peyer e nos linfonodos mesentéricos e podem migrar de volta à lâmina própria, assim como influenciar as respostas em qualquer local do corpo. Como explicado no Capítulo 8, as células T reguladoras podem atuar de diferentes maneiras, porém as células T CD4 reguladoras, produtoras de TGF- β , estão particularmente associadas à tolerância oral. Estas são, algumas vezes, referidas como **células T_H3** (ver Seção 8-20). O TGF- β tem muitas propriedades imunossupressoras e também estimula a troca de classe de célula B para IgA. Juntas, essas propriedades poderiam auxiliar na proteção da imunidade ativa a proteínas alimentares favorecendo a tolerância de células T efectoras específicas para esses antígenos e na produção de anticorpos IgA não-inflamatórios. A IL-10 produzida pelas células T reguladoras também pode estar envolvida em tolerância oral; ela exerce um importante papel na tolerância equivalente que ocorre a determinados antígenos em potencial introduzidos pela via respiratória.

Além de seu papel fisiológico na prevenção de respostas imunes inapropriadas relacionadas a alimentos, a tolerância de mucosa tem provado seu importante papel como uma maneira de prevenir doença inflamatória em modelos animais experimentais. A administração oral ou intranasal de antígenos apropriados tem sido extremamente efetiva na prevenção ou mesmo no tratamento de diabetes melito tipo I, artrite experimental, encefalomielite e outras doenças autoimunes em animais. Até o momento, triagens clínicas utilizando tolerância de mucosa para tratar as doenças equivalentes em humanos têm tido menos sucesso, porém permanece como um modo potencialmente atraente de indução de tolerância antígeno-específica em situações clínicas.

As bactérias comensais também não provocam uma resposta imune sistêmica primária, porém não existe uma tolerância ativa a esses antígenos no sistema linfóide sistêmico – ao invés disso, elas parecem ser ignoradas. Elas, entretanto, estimulam a produção de anticorpo IgA local no intestino e existe uma supressão

	Imunidade protetora	Tolerância oral
Antígeno	Bactérias invasivas, vírus, toxinas	Proteínas alimentares, bactérias comensais
Produção de Ig	IgA intestinal Presença de Ab específico no soro	Alguma IgA local Pouco ou nenhum Ab no soro
Resposta de célula T	Células T de memória e células T efectoras sistêmicas e locais	Nenhuma resposta local de célula T efectora
Resposta à reexposição ao antígeno	Resposta aumentada (memória)	Resposta baixa ou nenhuma



ativa de respostas de células T efetoras locais. Quando as respostas de células T efetoras acontecem contra proteínas alimentares ou bactérias comensais, doenças como a doença celíaca e a doença de Crohn (ver Seções 13-15 e 13-21) podem se desenvolver.

11-14 O intestino saudável contém grandes quantidades de bactérias, porém não gera imunidade produtiva contra elas

Cada um de nós contém mais de 1.000 espécies de bactérias comensais em nossos intestinos e elas estão presentes em maiores números no cólon e no íleo inferior. Apesar do fato de essas bactérias pesarem coletivamente aproximadamente 1 kg, na maior parte do tempo convivemos com nossa flora intestinal em uma boa relação simbiótica. Além disso, elas representam um risco em potencial, como podemos verificar quando a integridade do epitélio intestinal é danificada, permitindo que grandes números de bactérias comensais entrem na mucosa. Isso pode ocorrer quando o fluxo sanguíneo para o intestino é comprometido por trauma, infecção, ou doença vascular, por exemplo, ou síndrome do choque tóxico (ver Figura 9.23). Nestas circunstâncias, bactérias intestinais normalmente inócuas, como a *E. coli* não-patogênica, podem cruzar a mucosa, invadido a corrente sanguínea, e causando infecção sistêmica fatal.

A flora intestinal normal exerce um papel fundamental na manutenção da saúde. Seus membros auxiliam no metabolismo de constituintes da dieta como celulose, assim como na degradação de toxinas e produção de cofatores essenciais, como vitamina K₁ e ácidos graxos de cadeia curta. Pelo fato de exercerem efeitos diretos em células epiteliais, as bactérias comensais também são fundamentais para a manutenção da função de barreira do epitélio. Outra propriedade importante desses organismos é a interferência com a capacidade de bactérias patogênicas colonizarem e invadirem o intestino. Comensais realizam parcialmente esse papel por meio da competição por espaço e nutrientes, porém eles também podem inibir diretamente as vias de sinalização pró-inflamatórias estimuladas nas células epiteliais por patógenos e que são necessárias para invasão. O papel protetor da flora comensal é ilustrado pelos efeitos adversos de antibióticos de amplo espectro. Esses antibióticos podem matar um grande número de bactérias intestinais comensais, criando, dessa maneira, um nicho ecológico para bactérias que não seriam capazes de competir com a flora normal. Um exemplo de uma bactéria que cresce no intestino tratado com antibióticos e que pode causar uma grave infecção é *Clostridium difficile*; esta produz duas toxinas, que podem causar diarreia sanguínea severa associada a dano de mucosa (Figura 11.23). A ativação de TLRs por bactérias comensais também é importante na proteção contra a inflamação no intestino, pois camundongos que não possuem TLR-2, TLR-9, ou a proteína adaptadora de sinalização de TLR MyD88, são muito mais suscetíveis à indução de doenças intestinais inflamatórias experimentais. Este efeito protetor de TLR parece envolver a produção de células epiteliais mais resistentes a danos induzidos por inflamação.

As bactérias comensais e seus produtos são reconhecidos pelo sistema imune adaptativo. A escala desse fenômeno é ilustrada por meio do estudo de animais **livres de germes** (ou **gnotobióticos**), nos quais não existe a colonização intestinal por microrganismos. Esses animais têm reduções acentuadas no tamanho de todos os órgãos linfóides periféricos, baixos níveis de imunoglobulinas séricas e respostas imunes de todos os tipos reduzidas. As secreções intestinais de animais normais contém altos níveis de IgA secretora direcionados às bactérias comensais. Além disso, indivíduos normais contêm células T que podem reconhecer bactérias comensais, apesar de, assim como em relação às proteínas alimentares, as respostas de células T efetoras não serem normalmente geradas contra esses antígenos. As bactérias comensais podem induzir um estado de falta de resposta imune sistêmica similar à tolerância oral encontrada com antígenos proteicos, po-

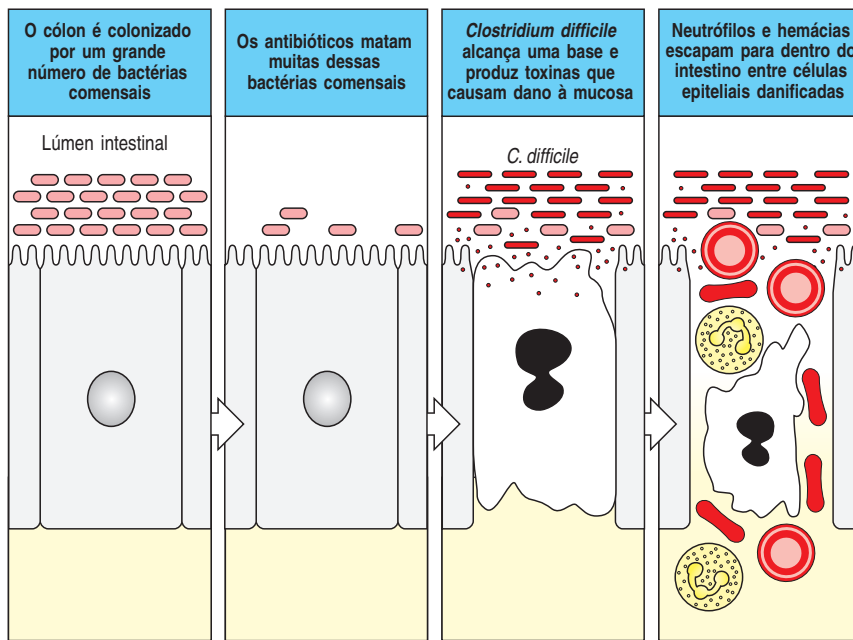


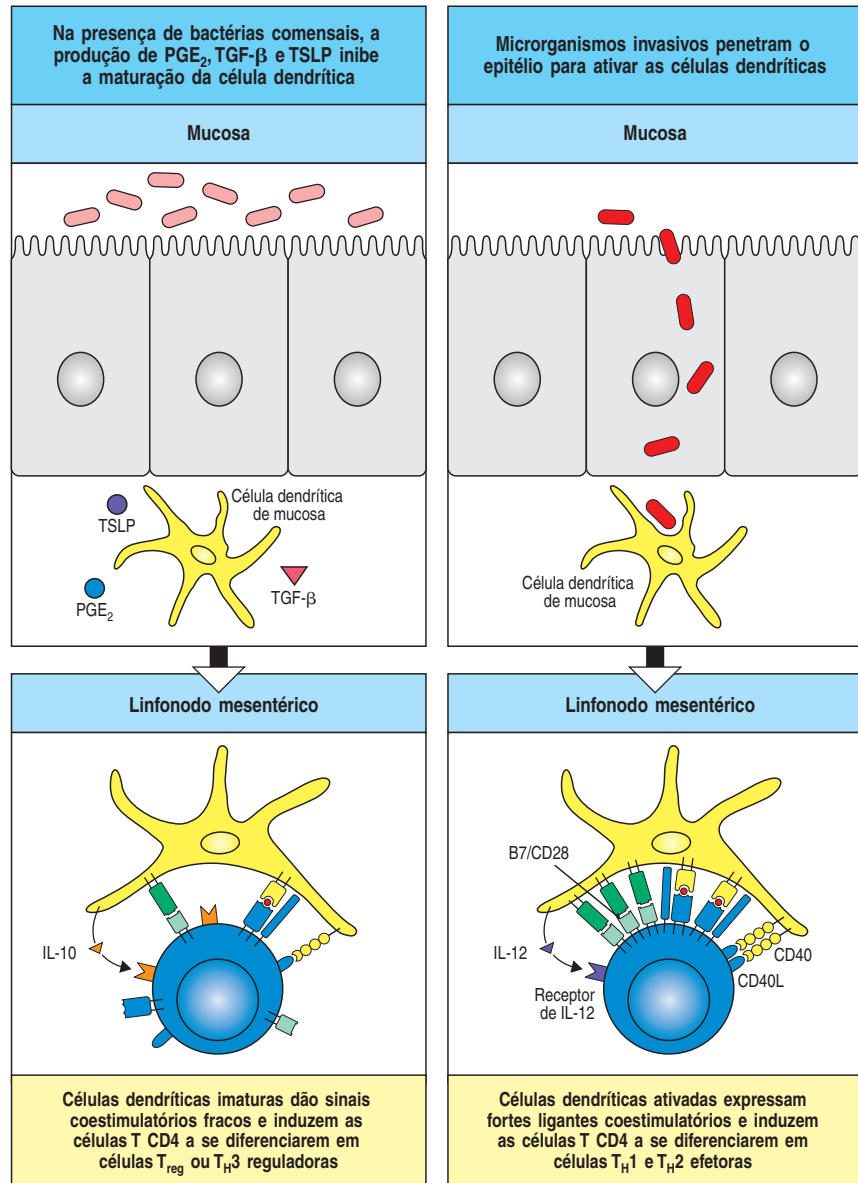
Figura 11.23 Infecção por *Clostridium difficile*. O tratamento com antibióticos causa morte massiva das bactérias comensais que normalmente colonizam o cólon. Isso permite que as bactérias patogênicas proliferem e ocupem um nicho ecológico que é normalmente ocupado por bactérias comensais inofensivas. *Clostridium difficile* é um exemplo de patógeno produtor de toxinas que pode causar uma grave diarreia hemorrágica em pacientes tratados com antibióticos.

rém isso é incerto. Diferentemente de bactérias patogênicas, as bactérias comensais não possuem os fatores de virulência necessários à penetração no epitélio e não podem disseminar pelo corpo. Além disso, o sistema imune sistêmico parece ignorar a presença destas, apesar do fato de elas serem claramente perceptíveis por linfócitos no GALT.

Essa compartimentalização parece ocorrer porque a única rota de entrada do corpo para as bactérias comensais intestinais é por meio da captura pelas células M nas placas de Peyer, com subsequente transferência a células dendríticas locais que migram não muito além de um linfonodo mesentérico. As células dendríticas contendo bactérias comensais podem ativar diretamente células B virgens para que estas se tornem linfócitos B que expressam IgA, os quais serão redistribuídos à lâmina própria como células plasmáticas secretoras de IgA. Entretanto, na presença de bactérias comensais, ocorre a produção constitutiva de TGF- β , linfopoietina de estroma tímico (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*), e prostaglandina E₂ (PGE₂) por células epiteliais intestinais e mesenquimais, sendo que todos esses tendem a manter as células dendríticas locais em um estado quiescente com baixos níveis de moléculas coestimulatórias. Quando tais células apresentam antígenos a células T CD4 virgens no linfonodo mesentérico, o resultado é a diferenciação de células T virgens em células T reguladoras (T_{reg}) ou anti-inflamatórias, em preferência a células T_H1 e T_H2 induzidas pela invasão de patógenos (Figura 11.24). Dentre os efeitos combinados da presença de bactérias comensais está a produção de anticorpos IgA locais que inibem a aderência e a penetração no epitélio por parte de bactérias comensais, além da inibição de células T efectoras que poderiam causar inflamação. Assim, a captação localizada de bactérias comensais por células dendríticas no GALT resulta em respostas que são anatomicamente compartimentalizadas e que evitam a ativação de células efectoras inflamatórias.

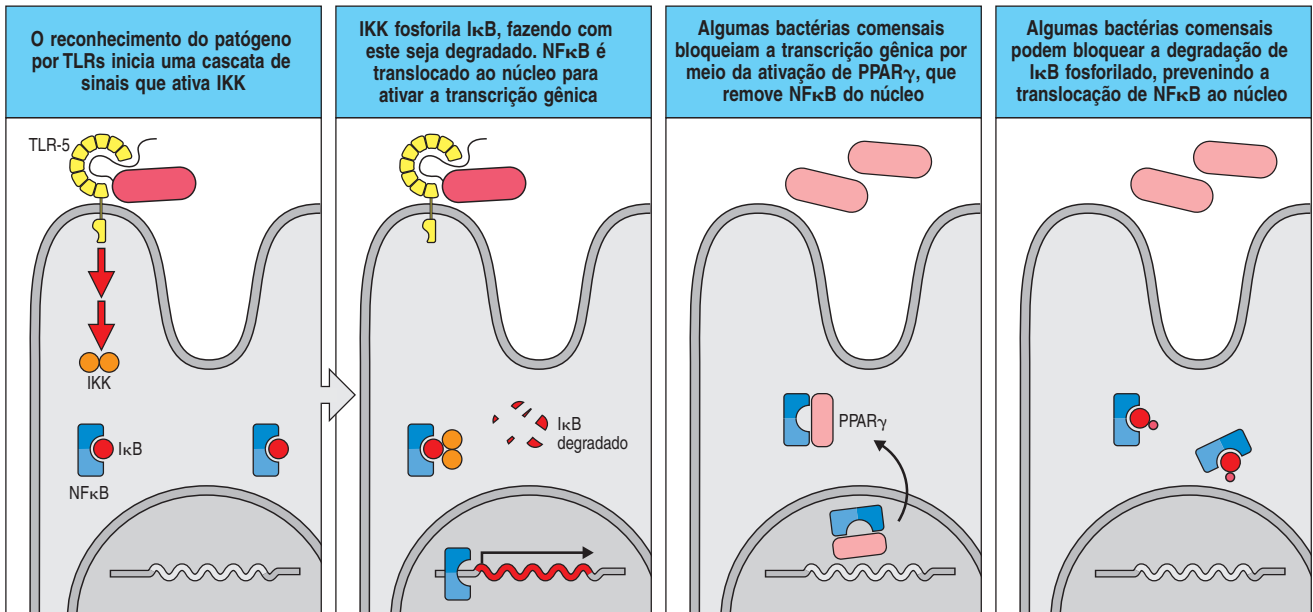
Além do processo que regula ativamente respostas imunes locais a bactérias comensais de uma maneira antígeno-específica, fatores inespecíficos também contribuem para a manutenção da relação simbiótica local (ver Figura 11.15). A incapacidade das bactérias comensais em penetrar o epitélio intacto, junto com a ausência de TLRs e CD14 na superfície luminal de células epiteliais, significa que essas bactérias não podem induzir a inflamação que rompe a barreira epitelial da mesma forma que os patógenos fazem.

Figura 11.24 Células dendríticas de mucosa regulam a indução de tolerância e imunidade no intestino. Sob condições normais (quadros à esquerda), as células dendríticas estão presentes na mucosa embaixo do epitélio e podem adquirir antígenos de alimentos ou organismos comensais. Elas captam esses antígenos e os levam até os linfonodos mesentéricos drenantes, onde eles serão apresentados às células T CD4 virgens. Ocorre, entretanto, a produção constitutiva de moléculas como TGF- β , linfopietina de estroma tímico (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*) e prostaglandina E_2 (PGE $_2$) por células epiteliais e mesenquimais, mantendo as células dendríticas locais em um estado quiescente com baixos níveis de moléculas coestimulatórias, e somente quando elas apresentam o antígeno às células T CD4 virgens é que são geradas células T anti-inflamatórias ou reguladoras. Estas retornam à parede intestinal e mantêm a tolerância a antígenos inofensivos. A invasão de patógenos ou o grande influxo de bactérias comensais (quadros à direita) desregula estes mecanismos homeostáticos, resultando na ativação de células dendríticas locais e expressão de moléculas coestimulatórias e citocinas pró-inflamatórias como IL-12. A apresentação de antígenos a células T CD4 virgens no linfonodo mesentérico por meio das células dendríticas causa a diferenciação dessas em células T $_H$ 1 e T $_H$ 2 efetoras, levando a uma resposta imune completa.



As bactérias comensais também inibem ativamente respostas de sinalização mediadas por NF κ B, pró-inflamatórias, induzidas em células epiteliais por bactérias patogênicas. Esta inibição pode envolver a prevenção da ativação de NF κ B por meio da inibição da degradação da proteína inibidora I κ B (a proteína que mantém NF κ B em um complexo no citoplasma), ou promovendo a exportação de NF κ B do núcleo via receptor ativado proliferador de peroxissomo- γ (PPAR γ , *peroxisome proliferator activated receptor- γ*) (Figura 11.25).

Caso as bactérias comensais cruzem o epitélio em pequenos números, a ausência de fatores de virulência significa que essas não podem resistir à captação e morte por parte das células fagocitárias da mesma forma que os patógenos podem, e elas são rapidamente destruídas. Como resultado, os organismos comensais podem permanecer associados à superfície mucosa sem invadi-la ou provocar inflamação e uma consequente resposta imune adaptativa. Em paralelo, a ausência de tolerância a essas bactérias no sistema imune sistêmico significa que este será capaz de gerar imunidade protetora a elas caso entrem no corpo através de uma barreira intestinal danificada.



11-15 Respostas imunes completas a bactérias comensais provocam doença intestinal

Atualmente se aceita que células T potencialmente agressivas que respondem a bactérias comensais estão sempre presentes em animais normais, mas são, em geral, mantidas “em cheque” pela regulação ativa. Caso esses mecanismos reguladores falhem, respostas imunes irrestritas aos comensais levam a doenças intestinais inflamatórias como a doença de Crohn (ver Seção 13-21). Isso é demonstrado por modelos animais que apresentam defeitos em mecanismos imunorregulatórios envolvendo IL-10 e TGF-β, ou nos quais a barreira epitelial foi rompida, permitindo que as bactérias comensais penetrem em grandes números. Sob essas condições, as respostas imunes sistêmicas são geradas contra antígenos de bactérias comensais como a flagelina. Fortes respostas de células T inflamatórias também são geradas na mucosa, levando a um severo dano intestinal. Estas são típicas respostas T_H1-dependentes, as quais envolvem a produção de IFN-γ e TNF-γ e são direcionadas por IL-12 e IL-23 (ver Figura 11.24, quadros à direita). Em todos os casos, essas desordens são inteiramente dependentes da presença de bactérias comensais, pois essas podem ser prevenidas por meio do tratamento com antibióticos ou em animais sem germes. Desconhecemos se todas as espécies podem provocar a inflamação, ou apenas um certo número de espécies.

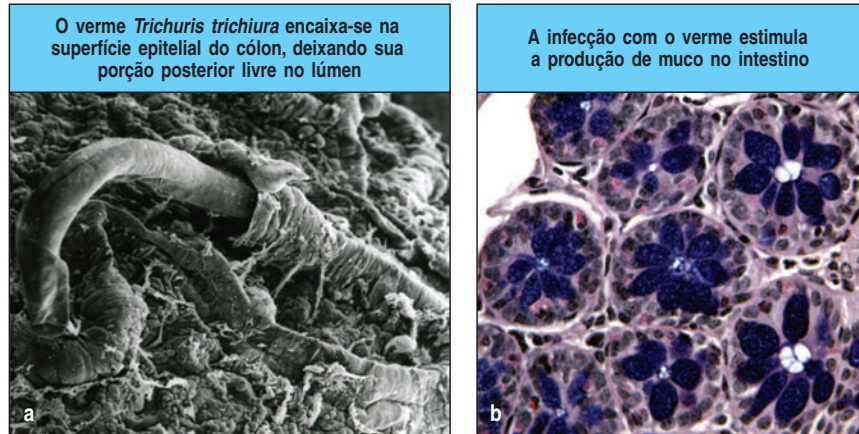
Aproximadamente 30% dos pacientes com doença de Crohn apresentam uma mutação não-funcional no gene *NOD2*, descrevendo o provável papel da resposta anormal a bactérias comensais na doença.

11-16 Os helmintos intestinais provocam fortes respostas imunes mediadas por T_H2

Os intestinos de todos os animais e humanos, exceto aqueles que vivem no mundo desenvolvido, são colonizados por grandes números de parasitos helmínticos (Figura 11.26). Apesar de muitas dessas infecções poderem ser eliminadas rapidamente por meio da geração de uma resposta efetiva, elas também são importantes causas de debilitação e doenças crônicas em humanos e animais. Nessas circunstâncias, o parasito persiste por longos períodos aparentemente sem ser perturbado pelas tentativas do hospedeiro em expeli-lo e também causa doença

Figura 11.25 As bactérias comensais podem prevenir respostas inflamatórias no intestino. A via do fator de transcrição pró-inflamatório NF-κB é ativada em células epiteliais por meio da ligação de TLRs pelos patógenos (primeiros dois quadros). As bactérias comensais inibem essa via e, dessa forma, previnem a inflamação. Uma maneira de isso ocorrer se dá pela ativação do receptor nuclear PPARγ, levando à exportação de NF-κB do núcleo (terceiro quadro). Outra maneira é por meio do bloqueio da degradação do inibidor IκB e retenção de NF-κB no citoplasma (quarto quadro).

Figura 11.26 Infecção helmíntica intestinal. Quadro a: o verme *Trichuris trichiura* é um parasito helmíntico que vive parcialmente encaixado nas células epiteliais intestinais. Esta micrografia eletrônica do cólon de um camundongo mostra a cabeça do parasito enterrada em uma célula epitelial e sua porção posterior livre no lúmen. Quadro b: uma secção de criptas do cólon de um camundongo infectado com *T. trichiura* mostra a produção aumentada de muco por células caliciformes no epitélio intestinal. O muco pode ser visualizado como grandes gotas em vesículas dentro das células caliciformes, tendo sido corado em azul escuro com o reagente ácido periódico de Schiff. Aumento de 400 x.



competindo com o hospedeiro por nutrientes, ou ainda causando dano local a células epiteliais ou vasos sanguíneos. Além disso, a resposta imune do hospedeiro contra esses parasitos pode produzir muitos efeitos nocivos.

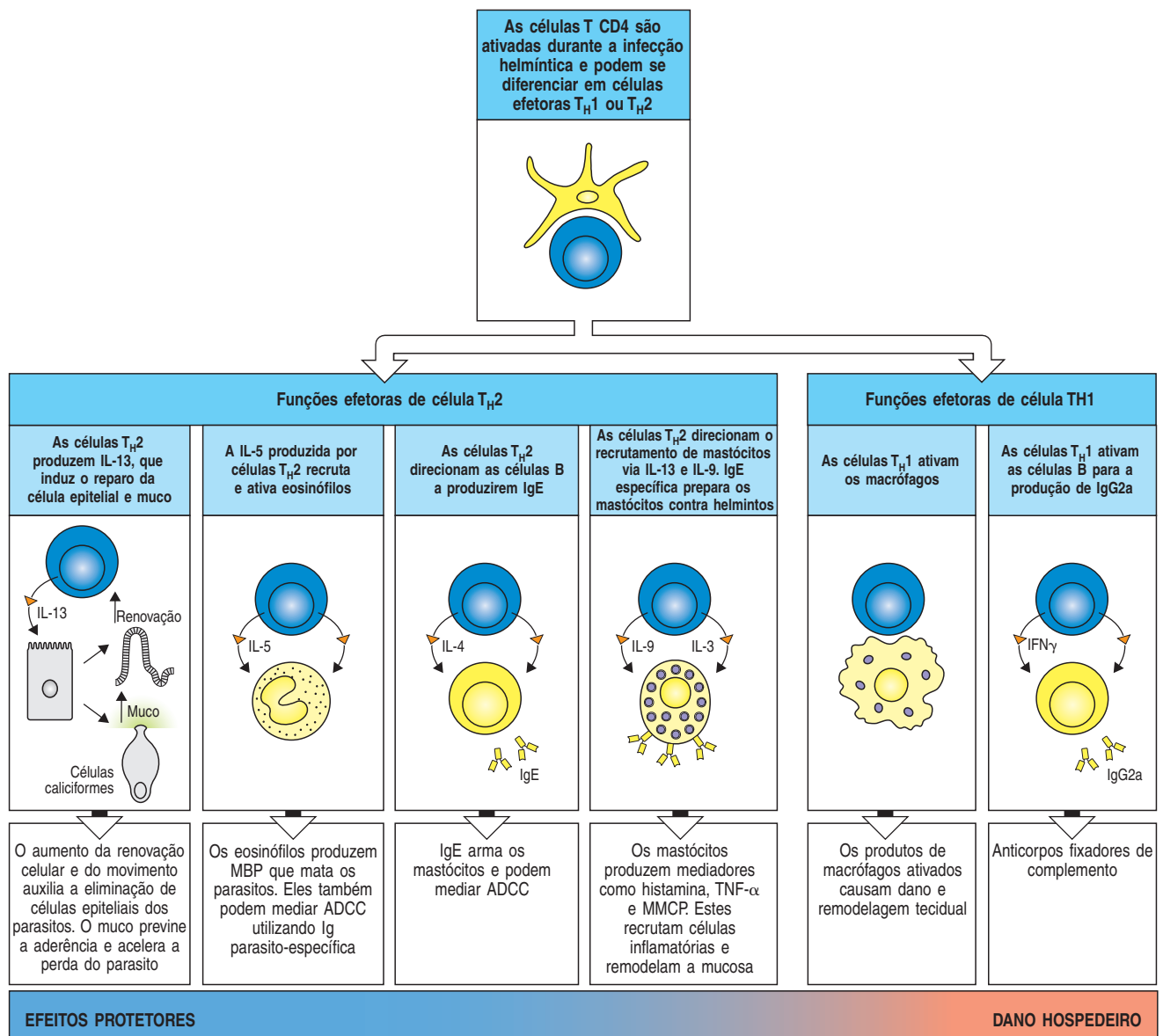
A natureza exata da interação patógeno-hospedeiro nas infecções helmínticas depende muito do tipo de parasito envolvido. Alguns permanecem dentro do lúmen, e outros invadem e colonizam células epiteliais; outros invadem além do intestino e passam a maior parte de seus ciclos de vida em outros tecidos, como fígado, pulmões, ou músculos; alguns são encontrados somente no intestino delgado e outros habitam o intestino grosso. Em praticamente todos os casos, a resposta imune protetora dominante é gerada por células T_H2 CD4, ao passo que uma resposta T_H1 não elimina o patógeno e tende a produzir uma reação inflamatória que danifica a mucosa (Figura 11.27). Uma resposta T_H2 é polarizada por produtos do verme que atuam em células dendríticas apresentadoras dos antígenos deste. Isso pode dirigir as respostas T_H2 diretamente (por mecanismos desconhecidos) e/ou prevenir a produção de IL-12 e a geração de células T_H1 . Apesar do exato papel de cada componente da resposta variar com o parasito, a produção das citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 por células T_H2 resulta em altos níveis de anticorpo IgE e recruta mastócitos e eosinófilos para a parede intestinal. IL-4 e IL-13 estimulam a troca de classe de células B para a produção de IgE, e IL-13 também exerce efeitos diretos na estimulação da produção de muco por células caliciformes, aumentando a contratilidade das células musculares lisas do intestino e aumentando a migração e a renovação de células epiteliais. IL-5 recruta e ativa eosinófilos, os quais podem ter efeitos tóxicos diretos em patógenos por meio da liberação de moléculas citotóxicas como a proteína básica principal (MBP, *major basic protein*). Os eosinófilos contêm receptores Fc para IgE e podem apresentar citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) contra parasitos ligados à IgE (ver Figura 9.33).

IL-3 e IL-9 recrutam e ativam uma população especializada de mastócitos, conhecidos como **mastócitos de mucosa**, os quais são armados pela IgE produzida pelas células B que sofreram a troca de classe (ver Seção 9-24). Estes mastócitos diferem dos demais em outros tecidos por apresentarem pequenos números de receptores IgE e produzirem muito pouca histamina. Quando o antígeno se liga à IgE ligada ao receptor, os mastócitos de mucosa produzem grandes quantidades de outros mediadores inflamatórios pré-formados como prostaglandinas, leucotrienos e diversas proteases, incluindo a protease de mastócito de mucosa (MMCP-1, *mucosal mast cell protease*). Esta pode remodelar os tecidos de mucosa intestinal por meio da digestão da membrana basal entre o epitélio e a lâmina própria e também pode exercer efeitos diretos nos parasitos. Os mastócitos também produzem grandes quantidades de $TNF-\alpha$, que pode auxiliar na morte dos parasitos e de células epiteliais infectadas. En-

tretanto, o $\text{TNF-}\alpha$ também é uma importante causa da inflamação e do dano intestinal que ocorrem nessas infecções.

Um importante componente adicional da resposta do hospedeiro aos parasitos é uma renovação acelerada de células epiteliais (ver Figura 11.27, primeiro quadro). Isso auxilia na eliminação de parasitos que se ligaram ao epitélio e reduz a área de superfície disponível para a colonização. Isso ocorre, parcialmente, porque as células epiteliais da cripta sentem a perda de células danificadas da camada da superfície e dividem-se mais rapidamente na tentativa de reparar o dano. A renovação aumentada de células epiteliais também é um efeito direto e específico da IL-13 produzida por células T, células NK e células NKT na presença de infecção. Apesar de dificultar a vida do parasito, a renovação epitelial reforçada também compromete a função intestinal, pois as células epiteliais recém-produzidas são imaturas e defectivas na atividade de absorção e digestão. A resposta imune do hospedeiro em infecções helmínticas intestinais é uma linha tênue, pois as características mais eficientes da resposta imune protetora também podem produzir efeitos deletérios no ambiente local.

Figura 11.27 Respostas protetoras e patológicas a helmintos intestinais. A maioria dos helmintos intestinais pode induzir tanto respostas imunes protetoras como patológicas por meio de células T CD4. Respostas T_H2 tendem a criar um ambiente não-amigável para o parasito (ver texto para detalhes), levando à sua expulsão e imunidade protetora. As células apresentadoras de antígeno produzem IL-12 quando em contato com antígenos do patógeno; entretanto, a resposta de célula T CD4 é polarizada para células T efetoras T_H1 de maneira predominante, as quais não eliminam o patógeno. Os estímulos que induzem a produção de IL-12 nestas circunstâncias são ainda desconhecidos. Se a resposta T_H1 não for balanceada por uma resposta T_H2 protetora ocorrerá persistência da infecção e patologia intestinal crônica. É provável que ambas as respostas estejam presentes na maioria das situações e que exista um espectro contínuo entre elas.



Alguns helmintos intestinais são agentes infecciosos crônicos adaptados, tendo desenvolvido maneiras sofisticadas de persistir por longos períodos no hospedeiro diante de uma resposta imune atuante. Eles modulam a resposta imune do hospedeiro de diversas maneiras. Estas incluem a produção de mediadores que bloqueiam a resposta inflamatória inata e a expressão de receptores atraentes para citocinas inflamatórias e quimiocinas. Além disso, diversas moléculas secretadas pelos helmintos modificam a diferenciação de células T, frequentemente encorajando a geração de células T reguladoras produtoras de IL-10 no repertório de células efectoras. Isso pode envolver a redução na produção de IL-12 por células dendríticas via interferência com a sinalização de TLRs, ou estimulação da produção de citocinas, inibidoras como IL-10 e TGF- β . O efeito geral desses processos é balançar a produção e o potencial inflamatório de citocinas, como IFN- γ e TNF- α . As células T reguladoras tentarão modular tanto as respostas T_H1 como T_H2 , produzindo um estado de infecção persistente na ausência de dano severo ao hospedeiro.

Esses processos imunológicos opostos operam simultaneamente em muitas infecções parasitárias, em preferência ao que verificamos na resposta a bactérias comensais, porém em uma extensão mais exagerada. Esta pode resultar em um intestino com aparência bastante inflamada, porém que pode manter alguma função fisiológica, apesar de conter grandes números de parasitos multicelulares vivos.

11-17 Outros parasitos eucarióticos provocam imunidade protetora e patologia no intestino

O sistema imune intestinal entra em contato com uma variedade de parasitos eucarióticos unicelulares, comumente protozoários como *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* e *Toxoplasma gondii*. *Giardia lamblia* é um microrganismo de vida aquática, não-invasor, bastante disseminado que é uma importante causa de inflamação intestinal. A imunidade protetora à *Giardia lamblia* está associada à produção local de anticorpos e infiltração da mucosa por células T efectoras, incluindo linfócitos intraepiteliais, porém a imunidade pode ser ineficiente, levando à doença crônica. *Cryptosporidium parvum* e *T. gondii* normalmente causam infecções oportunistas, sendo mais encontrados em pessoas com deficiências imunes, como a AIDS. Eles são patógenos intracelulares que requerem tanto células T_H1 CD4 como células T CD8 para eliminá-los. A infecção crônica está associada a uma acentuada patologia causada pela superprodução de IFN- γ e TNF- α por células T e macrófagos, respectivamente.

11-18 As células dendríticas em superfícies mucosas favorecem a indução de tolerância sob condições fisiológicas e mantêm a presença de inflamação fisiológica

Verificamos nas seções anteriores como o sistema imune no intestino normal e outras superfícies mucosas é propenso a evitar a produção de respostas imunes ativas contra a maioria dos antígenos encontrados. Porém, os antígenos ainda são reconhecidos, e respostas imunes protetoras potentes devem ser, e são, geradas contra patógenos quando requeridas. Como essas necessidades aparentemente opostas podem encontrar-se sem comprometer a saúde do hospedeiro? A resposta parece estar nas interações entre células dendríticas locais e fatores no microambiente de mucosa (ver Figura 11.24). As células dendríticas ficam patrulhando constantemente a superfície mucosa, entrando em contato com o antígeno e carregando-o às áreas de célula T do GALT. A alta produção de células dendríticas na mucosa e fora desta é constitutiva e não depende da presença de patógenos ou outros estímulos inflamatórios.

Recentes experimentos demonstraram que as células dendríticas nas placas de Peyer e na lâmina própria produzem mais IL-10 do que citocinas pró-inflamatórias.

rias, como a IL-12, e sob condições normais, o resultado comum da apresentação de antígenos às células T por estas células dendríticas é a indução de tolerância e/ou respostas IgA locais. Como já discutimos, esse comportamento quiescente de células dendríticas não é simplesmente uma resposta defeituosa à falta de sinais pró-inflamatórios, mas parece ser ativamente mantida por fatores no ambiente local. Estes incluem TSLP e TGF- β liberados por células epiteliais, tanto quanto mediadores como PGE₂ liberado por células do estroma. Como resultado, as células dendríticas que adquiriram antígeno a partir do lúmen intestinal ainda podem migrar aos linfonodos mesentéricos drenantes, mas sem as moléculas coestimulatórias necessárias às células T virgens ativadoras quando elas chegam (ver Figura 11.24). As células dendríticas intestinais desse tipo podem produzir mediadores como a IL-10 que favorecem diretamente o desenvolvimento de células T reguladoras. Além disso, elas mantêm a capacidade de induzir moléculas de direcionamento intestinal nas células T, assegurando que qualquer consequência funcional será restrita à mucosa.

Para a saúde, esse microambiente predominantemente inibidor pode ser modificado pela presença de patógenos invasivos ou de adjuvantes, permitindo que as células dendríticas sejam completamente ativadas e produzam imunidade ao serem induzidas quando requeridas (ver Figura 11.24). A capacidade de células dendríticas em mudar o seu comportamento rapidamente e com alta sensibilidade provavelmente reflete o fato de que mesmo na ausência de infecção, tanto os componentes inflamatórios como os componentes reguladores da resposta imune podem operar simultaneamente na mucosa. O termo **inflamação fisiológica** é utilizado para descrever a aparência do intestino normal, que contém grandes números de linfócitos e outras células que normalmente estão associadas à inflamação crônica e que não estão presentes, geralmente, em outros órgãos na ausência de doença. Essa “inflamação” é coordenada, principalmente, pela presença de bactérias comensais e, em uma extensão menor, pelos antígenos alimentares, e essa é essencial para a função normal tanto do intestino quanto do sistema imune de mucosa. Ela, provavelmente, também assegura que as células dendríticas estejam sempre em um estado de prontidão para responder apropriadamente a mudanças em seus ambientes locais.

Assim como o combate as infecções, essas interações reguladoras podem ter tido uma influência maior na evolução do intestino e do sistema imune, sendo um dos fatores que embasam a hipótese da higiene (ver Seção 13-4). De acordo com essa ideia, o sistema imune humano evoluiu frente a uma exposição continuada aos helmintos intestinais, cujos produtos imunomodulatórios auxiliam na polarização de respostas a outros antígenos externos. Com o aumento da limpeza do ambiente humano, nosso sistema imune não é tão exposto a essa influência durante o período inicial de vida, fazendo com que reações de hipersensibilidade de todos os tipos se desenvolvam contra autoantígenos e materiais ambientais inofensivos.

Resumo

O sistema imune de mucosa tem distinguido entre patógenos em potencial e antígenos inofensivos, gerando fortes respostas efectoras a patógenos, mas permanecendo inerte a alimentos e bactérias comensais. Microrganismos patogênicos como as bactérias entéricas utilizam diversas estratégias para invadir, frequentemente explorando os mecanismos de captação de antígenos e inflamatórios do hospedeiro, assim como modulando diferentes componentes da resposta imune. A forte reação imune que elas provocam resulta, normalmente, na eliminação da infecção. Em contraste, as proteínas alimentares induzem uma forma ativa de tolerância imunológica que pode ser mediada por células T reguladoras produtoras de IL-10 e/ou TGF- β . O reconhecimento imune das bactérias comensais é inteiramente restrito ao sistema imune de mucosa, assim como estas são apresentadas às células T pelas células dendríticas que migram da parede intestinal e se alo-

jam nos linfonodos mesentéricos drenantes. Isso assegura a ignorância sistêmica, porém ativa a tolerância de mucosa e a produção de anticorpos IgA locais que restringem a colonização por parte dos microrganismos. Em virtude das bactérias comensais apresentarem muitos efeitos benéficos para o hospedeiro, esses processos imunorreguladores são importantes para permitir que as bactérias vivam em uma coexistência pacífica com o sistema imune.

Outra fonte de antígeno intestinal são os helmintos intestinais, que, com frequência, produzem infecções crônicas, parcialmente porque eles produzem diversos fatores que podem modular o sistema imune do hospedeiro. A resposta protetora dominante contra helmintos é mediada por T_H2 , com o envolvimento de mastócitos e eosinófilos e a produção de $TNF-\alpha$. Tal resposta também pode danificar o intestino, e o sistema imune mantém um balanço entre imunidade protetora e imunopatologia. A ausência de fatores imunomodulatórios derivados de helmintos pode contribuir para a incidência aumentada de doenças alérgicas e inflamatórias em países desenvolvidos.

O fato chave que decide entre a geração de imunidade protetora e a tolerância imune na mucosa intestinal é o *status* de ativação das células dendríticas locais. A falha são células dendríticas quiescentes que não possuem a completa expressão de moléculas coestimulatórias, mas que apresentam antígenos às células T e que, desse modo, polarizam a resposta de célula T na diferenciação de células T reguladoras direcionadas ao intestino. Além disso, as células dendríticas ainda podem responder completamente a organismos invasores e sinais inflamatórios quando requeridas, permitindo a sensibilização de células T para um *status* efector. Quando o processo regulatório normal falha, as doenças inflamatórias podem ocorrer. Como uma consequência dessas necessidades competidoras, mas interativas, de resposta imune, o intestino normalmente fica com a aparência de inflamação fisiológica, que auxilia na manutenção da função normal do intestino e do sistema imune.

Resumo do Capítulo 11

O sistema imune de mucosa é um grande e complexo aparato que exerce um papel crucial na saúde, não somente pela proteção dos órgãos fisiologicamente vitais, mas também pelo auxílio da regulação de todo o sistema imune e na prevenção de doenças. Os órgãos linfoides periféricos focados pela maioria dos imunologistas podem ter uma recente especialização a partir de outro original que se desenvolveu em tecidos de mucosa. As superfícies mucosas do corpo são altamente vulneráveis à infecção e possuem um complexo arranjo de mecanismos inatos e adaptativos de imunidade. O sistema imune adaptativo dos tecidos linfoides associados à mucosa difere daqueles do resto do sistema linfóide periférico em muitos aspectos: a justaposição imediata do epitélio de mucosa e tecido linfóide; tecido linfóide difuso, assim como órgãos linfoides mais organizados; mecanismos especializados de captação de antígenos; predominância de linfócitos ativados/de memória mesmo na ausência de infecção; a produção de IgA secretora polimérica como o anticorpo predominante; a diminuição de respostas imunes a antígenos inócuos, como antígenos alimentares e microrganismos comensais. Nenhuma resposta imune sistêmica pode, normalmente, ser detectada para esses antígenos. Em contraste, microrganismos patogênicos induzem fortes respostas protetoras. O principal fator na decisão entre a tolerância e o desenvolvimento de poderosas respostas imunes adaptativas é o contexto no qual o antígeno é apresentado aos linfócitos T no sistema imune de mucosa. Quando não existe inflamação, a apresentação de antígenos às células T por células apresentadoras de antígeno ocorre na ausência de uma completa coestimulação, induzindo a diferenciação de células T reguladoras. Ao contrário, os microrganismos patogênicos que cruzam a mucosa induzem uma resposta inflamatória nos tecidos, que estimula a maturação de células apresentadoras de antígeno e expressão de suas moléculas coestimulatórias, favorecendo, dessa forma, uma resposta da célula T protetora.

Teste seu conhecimento

- 11.1 Descreva os processos que permitem que uma célula T CD4 específica seja sensibilizada contra um antígeno no intestino e discuta como as células T efectoras resultantes podem retornar à superfície intestinal.
- 11.2 Discuta como os anticorpos IgA ganham acesso ao lúmen intestinal e esboce como esses anticorpos podem contribuir para a defesa contra infecções.
- 11.3 Quais populações de linfócitos T são encontradas na mucosa intestinal e quais os papéis que elas exercem na defesa do hospedeiro?
- 11.4 Compare e diferencie a resposta do hospedeiro a bactérias comensais e invasivas no intestino, indicando as consequências imunológicas desses efeitos diferentes.
- 11.5 Estamos expostos a antígenos externos em grandes quantidades nos alimentos que consumimos. (a) Por que não montamos respostas imunes efectoras contra esses antígenos alimentares? (b) Como o sistema imune distingue entre antígenos alimentares e antígenos que são potencialmente nocivos?
- 11.6 Descreva como diferentes aspectos da resposta imune do hospedeiro podem produzir tanto imunidade protetora como dano tecidual durante a infecção provocada por um verme intestinal.

Referências gerais

- Brandtzaeg, P., Farstad, I.N., Johansen, F.E., Morton, H.C., Norderhaug, I.N., and Yamanaka, T.: **The B-cell system of human mucosae and exocrine glands.** *Immunol. Rev.* 1999, 171:45–87.
- MacDonald, T.T.: **The mucosal immune system.** *Parasite Immunol.* 2003, 25:235–246.
- Mowat, A.M.: **Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3:331–341.

Referências por seção

11-1 O sistema imune de mucosa protege as superfícies internas do corpo

- Bienenstock, J., and McDermott, M.R.: **Bronchus- and nasal-associated lymphoid tissues.** *Immunol. Rev.* 2005, 206:22–31.
- Hooper, L.V., and Gordon, J.I.: **Commensal host-bacterial relationships in the gut.** *Science* 2001, 292:1115–1118.
- Kiyono, H., and Fukuyama, S.: **NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, 4:699–710.
- The World Health Report:** World Health Organization, Geneva, 2004.
- Wira, C.R., Fahey, J.V., Sentman, C.L., Pioli, P.A., and Shen, L.: **Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions.** *Immunol. Rev.* 2005, 206:306–335.

11-2 O sistema imune de mucosa pode ser o sistema imune vertebrado original

- Cheroutre, H.: **Starting at the beginning: new perspectives on the biology of mucosal T cells.** *Annu. Rev. Immunol.* 2004, 22:217–246.

- Fagarasan, S.: **Intestinal IgA synthesis: a primitive form of adaptive immunity that regulates microbial communities in the gut.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, 308:137–153.
- Matsunaga, T., and Rahman, A.: **In search of the origin of the thymus: the thymus and GALT may be evolutionarily related.** *Scand. J. Immunol.* 2001, 53:1–6.

11-3 O tecido linfóide associado ao intestino está localizado em compartimentos anatomicamente definidos no intestino

- Brandtzaeg, P., and Pabst, R.: **Let's go mucosal: communication on slippery ground.** *Trends Immunol.* 2004, 25:570–577.
- Fagarasan, S., and Honjo, T.: **Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces.** *Curr. Opin. Immunol.* 2004, 16:277–283.
- Finke, D., and Meier, D.: **Molecular networks orchestrating GALT development.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, 308:19–57.
- Kraal, G., Samsom, J.N., and Mebius, R.E.: **The importance of regional lymph nodes for mucosal tolerance.** *Immunol. Rev.* 2006, 213:119–130.
- Mowat, A.M., and Viney, J.L.: **The anatomical basis of intestinal immunity.** *Immunol. Rev.* 1997, 156:145–166.
- Newberry, R.D., and Lorenz, R.G.: **Organizing a mucosal defense.** *Immunol. Rev.* 2005, 206:6–21.
- Pabst, O., Herbrand, H., Worbs, T., Friedrichsen, M., Yan, S., Hoffmann, M.W., Kerner, H., Bernhardt, G., Pabst, R., and Forster, R.: **Cryptopatches and isolated lymphoid follicles: dynamic lymphoid tissues dispensable for the generation of intraepithelial lymphocytes.** *Eur. J. Immunol.* 2005, 35:98–107.

11-4 O intestino tem diferentes vias e mecanismos de captação de antígenos

- Chieppa, M., Rescigno, M., Huang, A.Y., and Germain, R.N.: **Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement.** *J. Exp. Med.* 2006, 203:2841–2852.

- Chirido, F.G., Millington, O.R., Beacock-Sharp, H., and Mowat, A.M.: **Immunomodulatory dendritic cells in intestinal lamina propria.** *Eur. J. Immunol.* 2005, **35**:1831–1840.
- Jang, M.H., Kweon, M.N., Iwatani, K., Yamamoto, M., Terahara, K., Sasakawa, C., Suzuki, T., Nochi, T., Yokota, Y., Rennert, P.D., *et al.*: **Intestinal villous M cells: an antigen entry site in the mucosal epithelium.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004, **101**:6110–6115.
- Jang, M.H., Sougawa, N., Tanaka, T., Hirata, T., Hiroi, T., Tohya, K., Guo, Z., Umemoto, E., Ebisuno, Y., Yang, B.G., *et al.*: **CCR7 is critically important for migration of dendritic cells in intestinal lamina propria to mesenteric lymph nodes.** *J. Immunol.* 2006, **176**:803–810.
- Mach, J., Hsieh, T., Hsieh, D., Grubbs, N., and Chervonsky A.: **Development of intestinal M cells.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:177–189.
- Neutra, M.R., Mantis, N.J., and Kraehenbuhl, J.P.: **Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:1004–1009.
- Niess, J.H., Brand, S., Gu, X., Landsman, L., Jung, S., McCormick, B.A., Vyas, J.M., Boes, M., Ploegh, H.L., Fox, J.G., *et al.*: **CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance.** *Science* 2005, **307**:254–258.
- Rescigno, M., Urbano, M., Valzasina, B., Francolini, M., Rotta, G., Bonasio, R., Granucci, F., Kraehenbuhl, J.P., and Ricciardi-Castagnoli, P.: **Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:361–367.
- Salazar-Gonzalez, R.M., Niess, J.H., Zammit, D.J., Ravindran, R., Srinivasan, A., Maxwell, J.R., Stoklasek, T., Yadav, R., Williams, I.R., Gu, X., *et al.*: **CCR6-mediated dendritic cell activation of pathogen-specific T cells in Peyer's patches.** *Immunity* 2006, **24**:623–632.
- Shreedhar, V.K., Kelsall, B.L., and Neutra, M.R.: **Cholera toxin induces migration of dendritic cells from the subepithelial dome region to T- and B-cell areas of Peyer's patches.** *Infect. Immun.* 2003, **71**:504–509.
- Zhao, X., Sato, A., Dela Cruz, C.S., Linehan, M., Luegering, A., Kucharzik, T., Shirakawa, A.K., Marquez, G., Farber, J.M., Williams, I., *et al.*: **CCL9 is secreted by the follicle-associated epithelium and recruits dome region Peyer's patch CD11b+ dendritic cells.** *J. Immunol.* 2003, **171**:2797–2803.
- 11-5 O sistema imune de mucosa contém um grande número de linfócitos efetores, mesmo na ausência de doença**
- Agace, W.W., Roberts, A.I., Wu, L., Greineder, C., Ebert, E.C., and Parker, C.M.: **Human intestinal lamina propria and intraepithelial lymphocytes express receptors specific for chemokines induced by inflammation.** *Eur. J. Immunol.* 2000, **30**:819–826.
- Brandtzaeg, P., and Johansen, F.E.: **Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:32–63.
- 11-6 A circulação de linfócitos dentro do sistema imune de mucosa é controlada por moléculas de adesão tecido-específicas e receptores de quimiocinas**
- Iwata, M., Hirakiyama, A., Eshima, Y., Kagechika, H., Kato, C., and Song, S.Y.: **Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells.** *Immunity* 2004, **21**:527–538.
- Johansen, F.E., Baekkevold, E.S., Carlsen, H.S., Farstad, I.N., Soler, D., and Brandtzaeg, P.: **Regional induction of adhesion molecules and chemokine receptors explains disparate homing of human B cells to systemic and mucosal effector sites: dispersion from tonsils.** *Blood* 2005, **106**:593–600.
- Johansson-Lindbom, B., and Agace, W.W.: **Generation of gut-homing T cells and their localization to the small intestinal mucosa.** *Immunol. Rev.* 2007, **215**:226–242.
- Kunkel, E.J., and Butcher, E.C.: **Plasma-cell homing.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:822–829.
- Mora, J.R., Bono, M.R., Manjunath, N., Weninger, W., Cavanagh, L.L., Roseblatt, M., and Von Andrian, U.H.: **Selective imprinting of gut-homing T cells by Peyer's patch dendritic cells.** *Nature* 2003, **424**:88–93.
- Mora, J.R., Iwata, M., Eksteen, B., Song, S.Y., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K.L., Yokota, A., Takeuchi, H., Ricciardi-Castagnoli, P., *et al.*: **Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells.** *Science* 2006, **314**:1157–1160.
- Salmi, M., and Jalkanen, S.: **Lymphocyte homing to the gut: attraction, adhesion, and commitment.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:100–113.
- 11-7 A sensibilização em um tecido de mucosa pode induzir imunidade protetora em outras superfícies mucosas**
- Holmgren, J., and Czerkinsky, C.: **Mucosal immunity and vaccines.** *Nat. Med.* 2005, **11**:S45–S53.
- Johansen, F.E., Baekkevold, E.S., Carlsen, H.S., Farstad, I.N., Soler, D., and Brandtzaeg, P.: **Regional induction of adhesion molecules and chemokine receptors explains disparate homing of human B cells to systemic and mucosal effector sites: dispersion from tonsils.** *Blood* 2005, **106**:593–600.
- 11-8 A IgA secretora é o isotipo de anticorpo associado ao sistema imune de mucosa**
- Corthesy, B.: **Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis?** *J. Immunol.* 2007, **178**: 27–32.
- Fagarasan, S.: **Intestinal IgA synthesis: a primitive form of adaptive immunity that regulates microbial communities in the gut.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **308**:137–153.
- Fagarasan, S., and Honjo, T.: **Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces.** *Curr. Opin Immunol.* 2004, **16**:277–283.
- Favre, L., Spertini, F., and Corthesy, B.: **Secretory IgA possesses intrinsic modulatory properties stimulating mucosal and systemic immune responses.** *J. Immunol.* 2005, **175**:2793–2800.
- Johansen, F.E., and Brandtzaeg, P.: **Transcriptional regulation of the mucosal IgA system.** *Trends Immunol.* 2004, **25**:150–157.
- Macpherson, A.J., Gatto, D., Sainsbury, E., Harriman, G.R., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: **A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria.** *Science* 2000, **288**:2222–2226.
- Mora, J.R., Iwata, M., Eksteen, B., Song, S.Y., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K.L., Yokota, A., Takeuchi, H., Ricciardi-Castagnoli, P., *et al.*: **Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells.** *Science* 2006, **314**:1157–1160.
- 11-9 A deficiência de IgA é comum em humanos, porém pode ser revertida pela IgM secretora**
- Cunningham-Rundles, C.: **Physiology of IgA and IgA deficiency.** *J. Clin. Immunol.* 2001, **21**:303–309.
- Johansen, F.E., Pekna, M., Norderhaug, I.N., Haneberg, B., Hietala, M.A., Krajci, P., Betsholtz, C., and Brandtzaeg, P.: **Absence of epithelial immunoglobulin A transport, with increased mucosal leakiness, in polymeric immunoglobulin receptor/secretory component-deficient mice.** *J. Exp. Med.* 1999, **190**:915–922.
- 11-10 O sistema imune de mucosa contém linfócitos T incomuns**
- Agace, W.W., Roberts, A.I., Wu, L., Greineder, C., Ebert, E.C., and Parker, C.M.: **Human intestinal lamina propria and intraepithelial lymphocytes express receptors specific for chemokines induced by inflammation.** *Eur. J. Immunol.* 2000, **30**:819–826.
- Bendelac, A., Bonneville, M., and Kearney, J.F.: **Autoreactivity by design: innate B and T lymphocytes.** *Nat. Rev. Immunol.* 2001, **1**:177–186.

- Cheroutre, H.: IELs: enforcing law and order in the court of the intestinal epithelium. *Immunol. Rev.* 2005, **206**:114–131.
- Eberl, G., and Littman, D.R.: Thymic origin of intestinal $\alpha\beta$ T cells revealed by fate mapping of ROR γ t⁺ cells. *Science* 2004, **305**:248–251.
- Guy-Grand, D., Azogui, O., Celli, S., Darche, S., Nussenzweig, M.C., Kourilsky, P., and Vassalli, P.: Extrathymic T cell lymphopoiesis: ontogeny and contribution to gut intraepithelial lymphocytes in athymic and euthymic mice. *J. Exp. Med.* 2003, **197**:333–341.
- Lefrançois, L., and Puddington, L.: Intestinal and pulmonary mucosal T cells: local heroes fight to maintain the status quo. *Annu. Rev. Immunol.* 2006, **24**:681–704.
- Leishman, A.J., Gapin, L., Capone, M., Palmer, E., MacDonald, H.R., Kronenberg, M., and Cheroutre, H.: Precursors of functional MHC class I- or class II-restricted CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ T cells are positively selected in the thymus by agonist self-peptides. *Immunity* 2002, **16**:355–364.
- Makita, S., Kanai, T., Oshima, S., Uraushihara, K., Totsuka, T., Sawada, T., Nakamura, T., Koganei, K., Fukushima, T., and Watanabe, M.: CD4⁺CD25^{bright} T cells in human intestinal lamina propria as regulatory cells. *J. Immunol.* 2004, **173**:3119–3130.
- Pabst, O., Herbrand, H., Worbs, T., Friedrichsen, M., Yan, S., Hoffmann, M.W., Korner, H., Bernhardt, G., Pabst, R., and Forster, R.: Cryptopatches and isolated lymphoid follicles: dynamic lymphoid tissues dispensable for the generation of intraepithelial lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 2005, **35**:98–107.
- Staton, T.L., Habtezion, A., Winslow, M.M., Sato, T., Love, P.E., and Butcher, E.C.: CD8⁺ recent thymic emigrants home to and efficiently repopulate the small intestine epithelium. *Nat. Immunol.* 2006, **7**:482–488.
- 11-11 Os patógenos entéricos causam uma resposta inflamatória local e o desenvolvimento de imunidade protetora**
- Cario, E.: Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut* 2005, **54**:1182–1193.
- Fritz, J.H., Ferrero, R.L., Philpott, D.J., and Girardin, S.E.: Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat. Immunol.* 2006, **7**:1250–1257.
- Gewirtz, A.T., Navas, T.A., Lyons, S., Godowski, P.J., and Madara, J.L.: Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J. Immunol.* 2001, **167**:1882–1885.
- Girardin, S.E., Travassos, L.H., Herve, M., Blanot, D., Boneca, I.G., Philpott, D.J., Sansonetti, P.J., and Mengin-Lecreux, D.: Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2. *J. Biol. Chem.* 2003, **278**:41702–41708.
- Holmes, K.V., Tresnan, D.B., and Zelus, B.D.: Virus–receptor interactions in the enteric tract. Virus–receptor interactions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997, **412**:125–133.
- Masumoto, J., Yang, K., Varambally, S., Hasegawa, M., Tomlins, S.A., Qiu, S., Fujimoto, Y., Kawasaki, A., Foster, S.J., Horie, Y., et al.: Nod1 acts as an intracellular receptor to stimulate chemokine production and neutrophil recruitment in vivo. *J. Exp. Med.* 2006, **203**:203–213.
- Mumy, K.L., and McCormick, B.A.: Events at the host–microbial interface of the gastrointestinal tract. II. Role of the intestinal epithelium in pathogen-induced inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005, **288**:G854–G859.
- Pothoulakis, C., and LaMont, J.T.: Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. II. The integrated response of the intestine to *Clostridium difficile* toxins. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001, **280**:G178–G183.
- Salazar-Gonzalez, R.M., Niess, J.H., Zammit, D.J., Ravindran, R., Srinivasan, A., Maxwell, J.R., Stoklasek, T., Yadav, R., Williams, I.R., Gu, X., et al.: CCR6-mediated dendritic cell activation of pathogen-specific T cells in Peyer's patches. *Immunity* 2006, **24**:623–632.
- Sansonetti, P.J.: War and peace at mucosal surfaces. *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:953–964.
- Selsted, M.E., and Ouellette, A.J.: Mammalian defenses in the antimicrobial immune response. *Nat. Immunol.* 2005, **6**:551–657.
- Uematsu, S., Jang, M.H., Chevrier, N., Guo, Z., Kumagai, Y., Yamamoto, M., Kato, H., Sougawa, N., Matsui, H., Kuwata, H., et al.: Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c⁺ lamina propria cells. *Nat. Immunol.* 2006, **7**:868–874.
- 11-12 O resultado da infecção por patógenos é determinado por uma complexa interação entre o microrganismo e a resposta imune do hospedeiro**
- Cornelis, G.R.: The *Yersinia* Ysc-Yop 'type III' weaponry. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002, **3**:742–752.
- Cossart, P., and Sansonetti, P.J.: Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens. *Science* 2004, **304**:242–248.
- Owen, R.: Uptake and transport of intestinal macromolecules and microorganisms by M cells in Peyer's patches—a personal and historical perspective. *Semin. Immunol.* 1999, **11**:1–7.
- Sansonetti, P.J.: War and peace at mucosal surfaces. *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:953–964.
- Sansonetti, P.J., and Di Santo, J.P.: Debugging how bacteria manipulate the immune response. *Immunity* 2007, **26**:149–161.
- 11-13 O sistema imune de mucosa deve manter um balanço entre a imunidade protetora e a homeostase para um grande número de diferentes antígenos**
- Iweala, O.I., and Nagler, C.R.: Immune privilege in the gut: the establishment and maintenance of non-responsiveness to dietary antigens and commensal flora. *Immunol. Rev.* 2006, **213**:82–100.
- Kraal, G., Sansom, J.N., and Mebius, R.E.: The importance of regional lymph nodes for mucosal tolerance. *Immunol. Rev.* 2006, **213**:119–130.
- Macdonald, T.T., and Monteleone, G.: Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005, **307**:1920–1925.
- Strobel, S., and Mowat, A.M.: Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006, **6**:207–213.
- Sun, J.B., Raghavan, S., Sjoling, A., Lundin, S., and Holmgren, J.: Oral tolerance induction with antigen conjugated to cholera toxin B subunit generates both Foxp3⁺CD25⁺ and Foxp3[−]CD25[−] CD4⁺ regulatory T cells. *J. Immunol.* 2006, **177**:7634–7644.
- Worbs, T., Bode, U., Yan, S., Hoffmann, M.W., Hintzen, G., Bernhardt, G., Forster, R., and Pabst, O.: Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2006, **203**:519–527.
- 11-14 O intestino saudável contém grandes quantidades de bactérias, porém não gera imunidade produtiva contra elas**
- Araki, A., Kanai, T., Ishikura, T., Makita, S., Uraushihara, K., Iiyama, R., Totsuka, T., Takeda, K., Akira, S., and Watanabe, M.: MyD88-deficient mice develop severe intestinal inflammation in dextran sodium sulfate colitis. *J. Gastroenterol.* 2005, **40**:16–23.
- Backhed, F., Ley, R.E., Sonnenburg, J.L., Peterson, D.A., and Gordon, J.I.: Host–bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005, **307**:1915–1920.
- Gad, M., Pedersen, A.E., Kristensen, N.N., and Claesson, M.H.: Demonstration of strong enterobacterial reactivity of CD4⁺CD25[−] T cells from conventional and germ-free mice which is counter-regulated by CD4⁺CD25⁺ T cells. *Eur. J. Immunol.* 2004, **34**:695–704.
- Hooper, L.V.: Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol.* 2004, **12**:129–134.
- Kelly, D., Campbell, J.I., King, T.P., Grant, G., Jansson, E.A., Coutts, A.G., Pettersson, S., and Conway, S.: Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat. Immunol.* 2004, **5**:104–112.

- Lee, J., Mo, J.H., Katakura, K., Alkalay, I., Rucker, A.N., Liu, Y.T., Lee, H.K., Shen, C., Cojocaru, G., Shenouda, S., *et al.*: Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat. Cell Biol.* 2006, **8**:1327–1336.
- Lotz, M., Gutle, D., Walther, S., Menard, S., Bogdan, C., and Hornef, M.W.: Postnatal acquisition of endotoxin tolerance in intestinal epithelial cells. *J. Exp. Med.* 2006, **203**:973–984.
- Macpherson, A.J., and Uhr, T.: Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004, **303**:1662–1665.
- Mueller, C., and Macpherson, A.J.: Layers of mutualism with commensal bacteria protect us from intestinal inflammation. *Gut* 2006, **55**:276–284.
- Neish, A.S., Gewirtz, A.T., Zeng, H., Young, A.N., Hobert, M.E., Karmali, V., Rao, A.S., and Madara, J.L.: Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$ ubiquitination. *Science* 2000, **289**:1560–1563.
- Rakoff-Nahoum, S., Hao, L., and Medzhitov, R.: Role of toll-like receptors in spontaneous commensal-dependent colitis. *Immunity* 2006, **25**:319–329.
- Sansonetti, P.J.: War and peace at mucosal surfaces. *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:953–964.
- Tien, M.T., Girardin, S.E., Regnault, B., Le Bourhis, L., Dillies, M.A., Coppee, J.Y., Bourdet-Sicard, R., Sansonetti, P.J., and Pedron, T.: Anti-inflammatory effect of *Lactobacillus casei* on *Shigella*-infected human intestinal epithelial cells. *J. Immunol.* 2006, **176**:1228–1237.
- Wang, Q., McLoughlin, R.M., Cobb, B.A., Charrel-Dennis, M., Zaleski, K.J., Goltenbock, D., Tzianabos, A.O., and Kasper, D.L.: A bacterial carbohydrate links innate and adaptive responses through Toll-like receptor 2. *J. Exp. Med.* 2006, **203**:2853–2863.
- 11-15 Respostas imunes completas a bactérias comensais provocam doença intestinal**
- Elson, C.O., Cong, Y., McCracken, V.J., Dimmitt, R.A., Lorenz, R.G., and Weaver, C.T.: Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol. Rev.* 2005, **206**:260–276.
- Kullberg, M.C., Jankovic, D., Feng, C.G., Hue, S., Gorelick, P.L., McKenzie, B.S., Cua, D.J., Powrie, F., Cheever, A.W., Maloy, K.J., *et al.*: IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis. *J. Exp. Med.* 2006, **203**:2485–2494.
- Lodes, M.J., Cong, Y., Elson, C.O., Mohamath, R., Landers, C.J., Targan, S.R., Fort, M., and Hershberg, R.M.: Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn's disease. *J. Clin. Invest.* 2004, **113**:1296–1306.
- Macdonald, T.T., and Monteleone, G.: Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005, **307**:1920–1925.
- Rescigno, M., and Nieuwenhuis, E.E.: The role of altered microbial signaling via mutant NODs in intestinal inflammation. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2007, **23**:21–26.
- 11-16 Os helmintos intestinais provocam fortes respostas imunes mediadas por T_H2**
- Cliffe, L.J., and Grencis, R.K.: The *Trichuris muris* system: a paradigm of resistance and susceptibility to intestinal nematode infection. *Adv. Parasitol.* 2004, **57**:255–307.
- Cliffe, L.J., Humphreys, N.E., Lane, T.E., Potten, C.S., Booth, C., and Grencis, R.K.: Accelerated intestinal epithelial cell turnover: a new mechanism of parasite expulsion. *Science* 2005, **308**:1463–1465.
- Dixon, H., Blanchard, C., Deschoolmeester, M.L., Yuill, N.C., Christie, J.W., Rothenberg, M.E., and Else, K.J.: The role of Th2 cytokines, chemokines and parasite products in eosinophil recruitment to the gastrointestinal mucosa during helminth infection. *Eur. J. Immunol.* 2006, **36**:1753–1763.
- Lawrence, C.E., Paterson, Y.Y., Wright, S.H., Knight, P.A., and Miller, H.R.: Mouse mast cell protease-1 is required for the enteropathy induced by gastrointestinal helminth infection in the mouse. *Gastroenterology* 2004, **127**:155–165.
- Maizels, R.M., and Yazdanbakhsh, M.: Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:733–744.
- Specht, S., Saefel, M., Arndt, M., Endl, E., Dubben, B., Lee, N.A., Lee, J.J., and Hoerauf, A.: Lack of eosinophil peroxidase or major basic protein impairs defense against murine filarial infection. *Infect. Immun.* 2006, **74**:5236–5243.
- Vliagoftis, H., and Befus, A.D.: Rapidly changing perspectives about mast cells at mucosal surfaces. *Immunol. Rev.* 2005, **206**:190–203.
- Voehringer, D., Shinkai, K., and Locksley, R.M.: Type 2 immunity reflects orchestrated recruitment of cells committed to IL-4 production. *Immunity* 2004, **20**:267–277.
- Zaiss, D.M., Yang, L., Shah, P.R., Kobie, J.J., Urban, J.F., and Mosmann, T.R.: Amphiregulin, a T_H2 cytokine enhancing resistance to nematodes. *Science* 2006, **314**:1746.
- 11-17 Outros parasitos eucarióticos provocam imunidade protetora e patologia no intestino**
- Buzoni-Gatel, D., Schulthess, J., Menard, L.C., and Kasper, L.H.: Mucosal defences against orally acquired protozoan parasites, emphasis on *Toxoplasma gondii* infections. *Cell. Microbiol.* 2006, **8**:535–544.
- Dalton, J.E., Cruickshank, S.M., Egan, C.E., Mears, R., Newton, D.J., Andrew, E.M., Lawrence, B., Howell, G., Else, K.J., Gubbels, M.J., *et al.*: Intraepithelial $\gamma\delta^+$ lymphocytes maintain the integrity of intestinal epithelial tight junctions in response to infection. *Gastroenterology* 2006, **131**:818–829.
- Eckmann, L.: Mucosal defences against *Giardia*. *Parasite Immunol.* 2003, **25**:259–270.
- 11-18 As células dendríticas em superfícies mucosas favorecem a indução de tolerância sob condições fisiológicas e mantêm a presença de inflamação fisiológica**
- Annacker, O., Coombes, J.L., Malmstrom, V., Uhlig, H.H., Bourne, T., Johansson-Lindbom, B., Agace, W.W., Parker, C.M., and Powrie, F.: Essential role for CD103 in the T cell-mediated regulation of experimental colitis. *J. Exp. Med.* 2005, **202**:1051–1061.
- Chirdo, F.G., Millington, O.R., Beacock-Sharp, H., and Mowat, A.M.: Immunomodulatory dendritic cells in intestinal lamina propria. *Eur. J. Immunol.* 2005, **35**:1831–1840.
- Dunne, D.W., and Cooke, A.: A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:420–426.
- Kelsall, B.L., and Leon, F.: Involvement of intestinal dendritic cells in oral tolerance, immunity to pathogens, and inflammatory bowel disease. *Immunol. Rev.* 2005, **206**:132–148.
- Maizels, R.M., and Yazdanbakhsh, M.: Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:733–744.

- Milling, S.W., Yrlid, U., Jenkins, C., Richards, C.M., Williams, N.A., and MacPherson, G.: **Regulation of intestinal immunity: effects of the oral adjuvant *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin on migrating dendritic cells.** *Eur. J. Immunol.* 2007, **37**:87–99.
- Rescigno, M.: **CCR6⁺ dendritic cells: the gut tactical-response unit.** *Immunity* 2006, **24**:508–510.
- Rimoldi, M., Chieppa, M., Salucci, V., Avogadri, F., Sonzogni, A., Sampietro, G.M., Nespoli, A., Viale, G., Allavena, P., and Rescigno, M.: **Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:507–514.
- Sato, A., Hashiguchi, M., Toda, E., Iwasaki, A., Hachimura, S., and Kaminogawa, S.: **CD11b⁺ Peyer's patch dendritic cells secrete IL-6 and induce IgA secretion from naive B cells.** *J. Immunol.* 2003, **171**:3684–3690.
- Zaph, C., Troy, A.E., Taylor, B.C., Berman-Booty, L.D., Guild, K.J., Du, Y., Yost, E.A., Gruber, A.D., May, M.J., Greten, F.R., *et al.*: **Epithelial-cell-intrinsic IKK- β expression regulates intestinal immune homeostasis.** *Nature* 2007, **446**, 552–556.

Falhas nos Mecanismos de Defesa do Hospedeiro

12

No curso normal de uma infecção, o agente infeccioso dispara uma resposta imune inata que causa alguns sintomas. Os antígenos estranhos do agente infeccioso, reforçados com sinais da resposta imune inata, induzem uma resposta imune adaptativa que elimina a infecção e estabelece um estado de imunidade protetora. Entretanto, isso nem sempre ocorre, e, neste capítulo, examinaremos três circunstâncias em que há falha na defesa do hospedeiro contra a infecção: cessação ou subversão de uma resposta imune normal pelo patógeno; deficiências hereditárias de defesa devido a defeitos genéticos e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma suscetibilidade generalizada à infecção que se deve à falha do hospedeiro em controlar e eliminar o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A propagação de um patógeno depende da sua capacidade de replicar-se em um hospedeiro e disseminar-se para novos hospedeiros. Assim, os patógenos comuns devem crescer sem ativar uma resposta imune demasiadamente vigorosa e, inversamente, não devem causar a morte do hospedeiro muito rapidamente. Os patógenos mais bem-sucedidos persistem ou porque não induzem uma resposta imune ou porque são capazes de escapar dessa resposta, uma vez que ela tenha ocorrido. Ao longo de milhões de anos de coevolução com seus hospedeiros, os patógenos desenvolveram diversas estratégias para evitar a sua destruição pelo sistema imune, e essas são examinadas na primeira parte deste capítulo.

Na segunda parte deste capítulo, abordaremos as **doenças de imunodeficiência**, quando ocorre falha nas defesas do hospedeiro. Na maioria dessas doenças, um gene defeituoso resulta na eliminação de um ou mais componentes do sistema imune, levando a uma suscetibilidade aumentada à infecção por classes específicas de patógenos. Doenças de imunodeficiência causadas por defeitos no desenvolvimento de linfócitos T ou B, na função fagocitária e em componentes do sistema do complemento têm sido descobertas. Na última parte deste capítulo, consideraremos como a infecção persistente das células do sistema imune pelo HIV leva à AIDS, um exemplo de deficiência adquirida. O estudo de todas essas imunodeficiências já tem proporcionado uma importante contribuição a nossa compreensão dos mecanismos de defesa do hospedeiro e, em longo prazo, pode nos ajudar a sugerir novos métodos de controle ou prevenção de doenças infecciosas, incluindo a AIDS.

Evasão e subversão das defesas imunes

Assim como os vertebrados desenvolveram muitas defesas diferentes contra os patógenos, esses também elaboraram estratégias para escapar dessas defesas. Essas vão desde a resistência à fagocitose até a evasão do reconhecimento pelo sistema imune adaptativo e também a supressão ativa das respostas imunes. Começaremos vendo como alguns patógenos permanecem um passo na frente da resposta imune adaptativa.

12-1 A variação antigênica permite que os patógenos escapem da imunidade

Um modo pelo qual um agente infeccioso pode escapar à vigilância imune consiste em alterar seus antígenos; isso é conhecido como **variação antigênica** e é particularmente importante para os patógenos extracelulares, os quais são geralmente eliminados pelos anticorpos contra suas estruturas de superfície (ver Capítulo 9). Há três modos principais de variação antigênica. Primeiro, diversos agentes infecciosos apresentam uma ampla variedade de tipos antigênicos. Existem, por exemplo, 84 tipos conhecidos de *Streptococcus pneumoniae*, uma importante causa de pneumonia bacteriana, nos quais cada tipo difere dos demais quanto à estrutura de sua cápsula polissacarídica. Os diferentes tipos são identificados por meio de anticorpos específicos utilizados como reagentes em testes sorológicos e, assim, são conhecidos como **sorotipos**. A infecção por um sorotipo de um organismo pode conduzir a uma imunidade tipo-específica, que protege contra a reinfecção por esse tipo, mas não por um sorotipo distinto. Assim, do ponto de vista do sistema imune adaptativo, cada sorotipo de *S. pneumoniae* representa um organismo distinto, com o resultado de que essencialmente o mesmo patógeno pode causar doença muitas vezes no mesmo indivíduo (Figura 12.1).

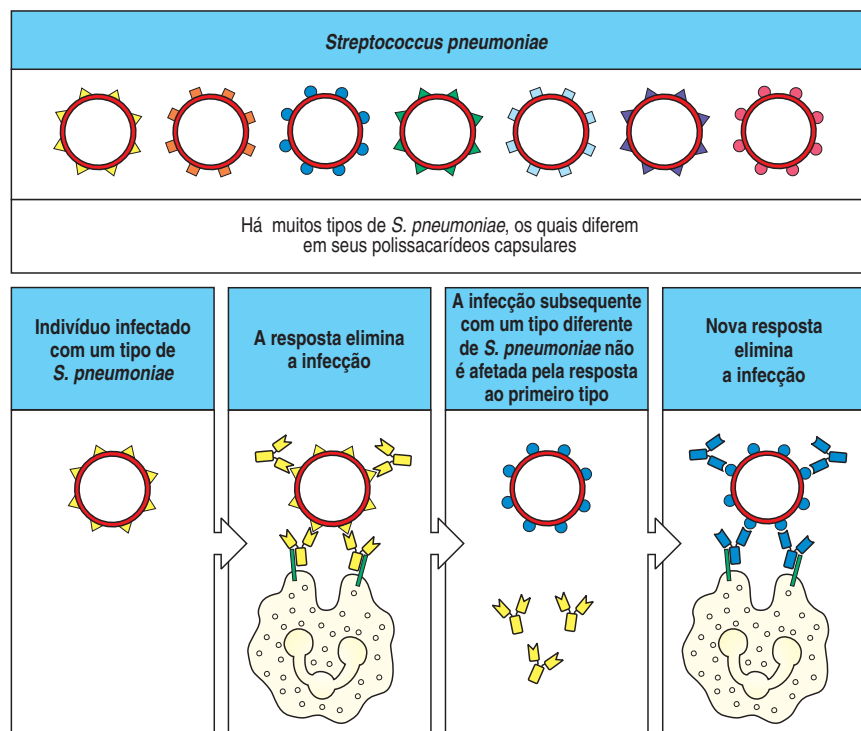


Figura 12.1 A defesa do hospedeiro contra o *Streptococcus pneumoniae* é tipo-específica.

As diferentes cepas de *S. pneumoniae* possuem polissacarídeos capsulares antígenicamente distintos. A cápsula impede a fagocitose efetiva até que a bactéria seja opsonizada pelo anticorpo específico e pelo complemento, possibilitando que os fagócitos a destruam. Anticorpos contra um tipo de *S. pneumoniae* não reagem de modo cruzado com outros tipos, de modo que um indivíduo imune a um tipo não possui imunidade protetora a uma infecção posterior com um tipo diferente. Um indivíduo deve gerar uma nova resposta imune adaptativa cada vez que for infectado por um tipo diferente de *S. pneumoniae*.

Um segundo mecanismo mais dinâmico de variação antigênica é uma característica importante do vírus influenza. Em qualquer momento, um único tipo de vírus é responsável pela maioria das infecções de influenza em todo o mundo. A população humana gradualmente desenvolve imunidade protetora contra esse tipo de vírus, basicamente dirigindo um anticorpo neutralizante contra a hemaglutinina viral, a principal proteína de superfície do vírus influenza. Como o vírus é rapidamente eliminado dos indivíduos imunes, o vírus poderia correr o risco de esgotar seus hospedeiros potenciais, caso ele não tivesse desenvolvido duas maneiras distintas para modificar seu tipo antigênico (Figura 12.2).

A primeira dessas, a **deriva antigênica**, é causada por mutações pontuais nos genes que codificam a hemaglutinina e uma segunda proteína de superfície, a neuraminidase. A cada dois ou três anos, surge uma variante do vírus da gripe com mutações que permitem ao vírus escapar da neutralização por anticorpos na presente população. Outras mutações afetam epítomos reconhecidos por células T e, em particular, por células T CD8, de modo que as células infectadas com o vírus mutante escapam da destruição. Indivíduos imunes à antiga variante são, portanto, suscetíveis à nova variante, mas como as mudanças nas proteínas virais são relativamente pequenas, há alguma reação cruzada com anticorpos e células T de memória produzidas contra a variante prévia do vírus, e assim a maior parte da população tem um certo nível de imunidade (ver Seção 10-27). Uma epidemia resultante da deriva antigênica é relativamente moderada.

O outro tipo de mudança antigênica no vírus influenza é conhecido como **desvio antigênico**, e deve-se a grandes mudanças na hemaglutinina dos vírus. O desvio antigênico causa grandes pandemias de doença severa, frequentemente com mortalidade substancial, já que a nova hemaglutinina é pouco reconhecida – se é – por anticorpos e células T direcionados contra a variante prévia. O desvio antigênico deve-se à redis-

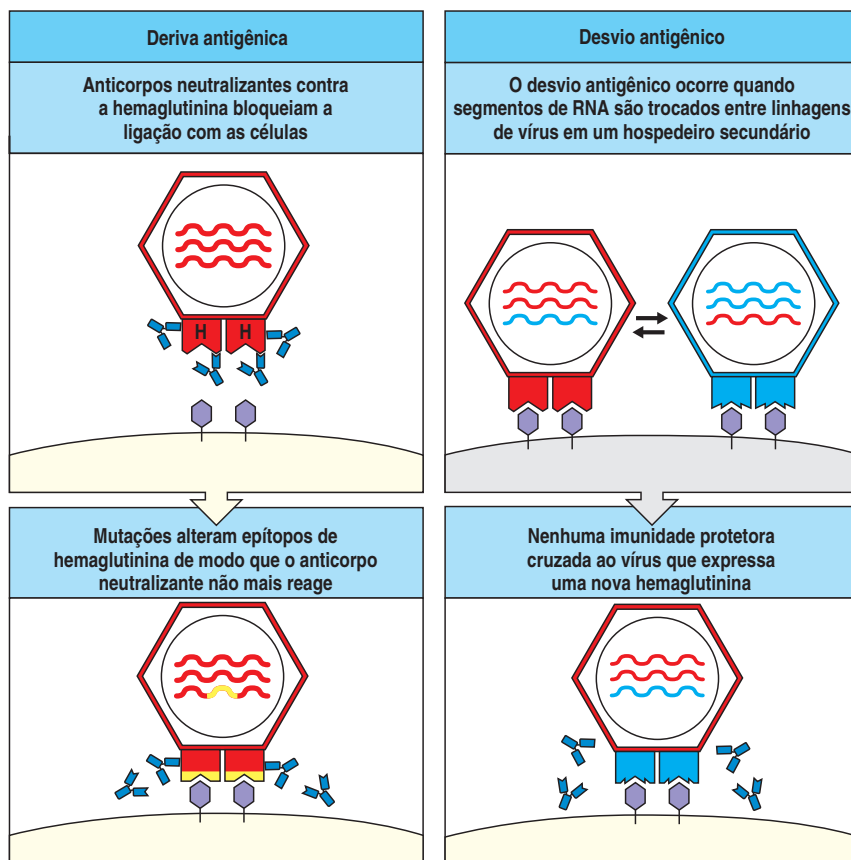


Figura 12.2 Dois tipos de variações permitem a infecção repetitiva com o vírus da gripe tipo A. O anticorpo neutralizante que controla a imunidade protetora é direcionado à proteína de superfície viral hemaglutinina (H), que é responsável pela ligação e penetração do vírus nas células. A deriva antigênica (quadros à esquerda) envolve o surgimento de mutantes pontuais que alteram os sítios de ligação para anticorpos protetores na hemaglutinina. O novo vírus pode crescer em um hospedeiro que é imune à cepa anterior. Entretanto, uma vez que as células T e alguns anticorpos ainda podem reconhecer epítomos que não foram alterados, as novas variedades causam apenas doença moderada em indivíduos previamente infectados. O desvio antigênico (quadros à direita) é um evento raro que envolve a redistribuição do RNA segmentado do genoma viral entre dois vírus da gripe, provavelmente em aves ou porco. Esses vírus alterados no antígeno apresentam grandes modificações em sua molécula de hemaglutinina, e, assim, as células T e os anticorpos produzidos nas infecções precedentes não são protetores. Essas cepas desviadas causam infecção grave que se dissemina amplamente, causando as pandemias de influenza que ocorrem a cada 10 a 50 anos. Existem oito moléculas de RNA em cada genoma viral, mas, simplificando, somente três delas são mostradas.

tribuição do genoma de RNA segmentado do vírus influenza humana e vírus relacionados à gripe animal em um hospedeiro animal, nos quais o gene da hemaglutinina do vírus animal substitui o gene de hemaglutinina no vírus humano.

O terceiro mecanismo de variação antigênica envolve rearranjos programados. O exemplo mais notável ocorre nos tripanossomas africanos, em que alterações no principal antígeno de superfície ocorrem repetidamente em um único hospedeiro infectado. Os tripanossomas africanos são protozoários transmitidos por insetos, que se replicam nos espaços teciduais extracelulares do organismo e causam a tripanossomíase ou doença do sono em humanos. O tripanossoma é revestido com um tipo único de glicoproteína, a glicoproteína variante-específica (VSG), que induz uma potente resposta protetora de anticorpos, a qual rapidamente elimina a maioria dos parasitas. O genoma do tripanossoma, porém, contém cerca de 1.000 genes VSG, cada um codificando uma proteína com diferentes propriedades antigênicas. O gene VSG é expresso ao ser colocado em um sítio de expressão ativo no genoma do parasita. Somente um gene VSG é expresso em um dado momento e pode ser alterado por rearranjo genético, que coloca um novo gene VSG no sítio de expressão (Figura 12.3). Assim, tendo seu próprio sistema de rearranjo genético que pode alterar a proteína VSG produzida, os tripanossomas mantêm-se um passo à frente de um sistema imune capaz de gerar muitos anticorpos distintos por rearranjo genético. Os poucos tripanossomas com essas glicoproteínas de superfície alteradas escapam dos anticorpos produzidos pelo hospedeiro, e essas variantes multiplicam-se e causam uma recorrência da doença (ver Figura 12.3, quadro inferior). Anticorpos são agora produzidos contra a nova VSG, repetindo-se todo o ciclo. Esse ciclo crônico de depuração antigênica leva a lesões por complexos imunes e inflamação e, eventualmente, a lesões neurológicas, resultando, por fim, em coma, o que dá o nome comum de doença do sono. Esses ciclos de ação evasiva tornam as infecções por tripanossomas muito difíceis para o sistema imunológico derrotar e constituem um importante problema de saúde na África. A malária é outra doença importante causada por um parasita protozoário que varia seus antígenos para fugir da eliminação pelo sistema imune.

A variação antigênica por rearranjos de DNA também ocorre em bactérias e contribui para o sucesso de dois importantes agentes bacterianos – *Salmonella typhimurium*, uma causa comum de intoxicação alimentar por salmonela, e *Neisseria gonorrhoeae*, que causa a gonorreia, uma importante doença sexualmente transmitida e um crescente problema de saúde pública nos EUA. A *S. typhimurium* regularmente alterna duas versões de sua proteína de superfície flagelina. A inversão de um segmento de DNA contendo o promotor de um gene da flagelina desliga a expressão do gene e permite a expressão de um segundo gene de flagelina, que codifica uma proteína antigenicamente distinta. A *N. gonorrhoeae* possui diversos antígenos variáveis, dos quais o mais notável é a proteína pilina, a qual é responsável pela adesão da bactéria à superfície da mucosa. Assim como as VSGs dos tripanossomas africanos, há mais de uma variante gênica, dos quais apenas uma está ativa em um dado momento. De tempos em tempos, um gene diferente de pilina substitui o gene ativo à frente do promotor de pilina. Todos esses mecanismos auxiliam o patógeno a escapar de uma resposta imune que, em outros aspectos, é específica e efetiva.

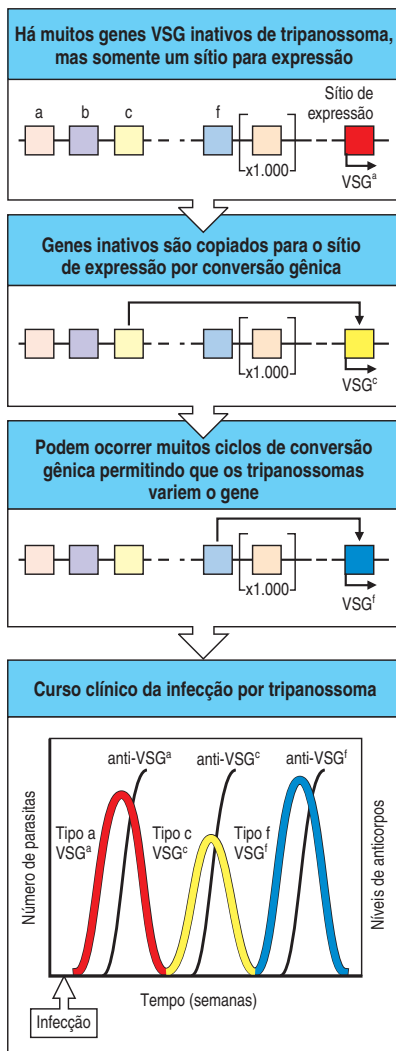


Figura 12.3 A variação antigênica nos tripanossomas permite que eles escapem da vigilância imune. A superfície de um tripanossoma é recoberta com uma glicoproteína variante-específica (VSG). Cada tripanossoma possui cerca de 1.000 genes que codificam diferentes VSGs, embora somente o gene em um sítio específico de expressão dentro do telômero, em uma extremidade do cromossoma, esteja ativo. Embora diversos mecanismos genéticos tenham sido observados para alterar o VSG expresso, o mais comum é a duplicação gênica. Aqui, um

gene inativo, que não está no telômero, é copiado e transposto para o sítio de expressão telomérica, onde se torna ativo. Quando um indivíduo é infectado pela primeira vez, ele fabrica anticorpos contra a VSG expressa inicialmente pela população de tripanossomas. Um pequeno número de tripanossomas muda espontaneamente seu gene VSG para um novo tipo, e embora o anticorpo do hospedeiro elimine a variante inicial, a nova variante não é afetada. À medida que a nova variante cresce, toda a sequência de eventos é repetida.

12-2 Alguns vírus persistem *in vivo*, parando de replicar-se até que a imunidade desapareça

Uma vez que tenham penetrado dentro das células, os vírus geralmente traem sua presença diante do sistema imunológico, dirigindo a síntese de proteínas virais, cujos fragmentos são exibidos pelas moléculas do MHC de superfície da célula infectada, onde são detectados pelos linfócitos T. Para replicar-se, um vírus deve produzir proteínas virais, e os vírus de multiplicação rápida que produzem viroses agudas são, assim, prontamente detectados pelas células T, que normalmente os controlam. Alguns vírus, entretanto, podem entrar em um estado conhecido como **latência**, durante o qual não há replicação viral. No estado latente, o vírus não causa doença, mas, uma vez que não há peptídeos virais indicando sua presença, não pode ser eliminado. Tais infecções latentes podem ser reativadas, e isso resulta em doença recorrente.

Um exemplo é o vírus do herpes simples (HSV), a causa das úlceras bucais, o qual infecta as células epiteliais e se dissemina aos neurônios sensoriais que servem a área infectada. Uma resposta imune efetiva controla a infecção epitelial, porém o vírus persiste em estado latente nos neurônios sensitivos. Fatores como luz solar, infecções bacterianas ou alterações hormonais reativam o vírus, que, então, viaja pelos axônios dos neurônios sensitivos e reinfecta os tecidos epiteliais (Figura 12.4). Nesse ponto, a resposta imune se torna, outra vez, ativa e controla a infecção local por meio da morte das células epiteliais, produzindo, assim, uma nova ulceração. Esse ciclo pode ser repetido muitas vezes.

Existem duas razões pelas quais os neurônios sensoriais permanecem infectados: primeiro, o vírus está quiescente e, assim, poucas proteínas virais são produzidas, gerando poucos peptídeos derivados do vírus para se apresentar em moléculas do MHC de classe I; segundo, os neurônios conduzem níveis muito baixos de moléculas do MHC de classe I, dificultando a ação de células T CD8 de reconhecer e atacar os neurônios infectados. Esse baixo nível de expressão de moléculas do MHC de classe I pode ser benéfico, uma vez que reduz o risco de que os neurônios – que não se regeneram ou o fazem lentamente – sejam inadequadamente atacados pelas células T CD8. Ele também torna os neurônios, de forma incomum, vulneráveis às infecções persistentes. Os vírus do herpes frequentemente entram em latência: herpes zoster (ou varicela zoster), o vírus que causa a varicela, permanece latente em um ou alguns gânglios da raiz dorsal após a doença aguda ter sido eliminada e pode ser reativado por estresse ou imunossupressão. Assim, dissemina-se pelos nervos e reinfecta a pele para causar a doença conhecida como **cobreiro**, marcada pelo reaparecimento do exantema clássico da varicela na área cutânea servida pela raiz dorsal lesada. Diferentemente de herpes simples, onde a reativação ocorre frequentemente, o herpes zoster, em geral, é reativado apenas uma vez no tempo de vida de um hospedeiro imunocompetente.

Outro membro do grupo herpes vírus, o Epstein-Barr vírus (EBV), estabelece uma infecção persistente na maioria dos indivíduos. O EBV entra em latência dentro de células B após causar uma infecção primária que muitas vezes passa sem ser diagnosticada. Em uma minoria de indivíduos infectados, geralmente, aqueles que a contraem de adultos, a infecção aguda de células B é mais grave, causando uma doença conhecida como **mononucleose infecciosa** ou febre glandular. O EBV infecta as células B, por meio de sua ligação ao CR2 (CD21), um componente do complexo correceptor de células B, e a moléculas de MHC de classe II. Na infecção primária, a maioria das células infectadas proliferam e produzem vírus, levando, por sua vez, à proliferação de células T antígeno-específicas e ao excesso de leucócitos mononucleados no sangue, o que dá nome à doença. Os vírus são liberados das células B, destruindo-as no processo, os quais podem ser recuperados a partir da saliva. Eventualmente, a infecção é controlada por células T CD8 específicas, que matam as células B infectadas em proliferação. Uma fração dos linfócitos B de memória, porém, fica em infecção latente, e o EBV permanece quiescente nessas células.

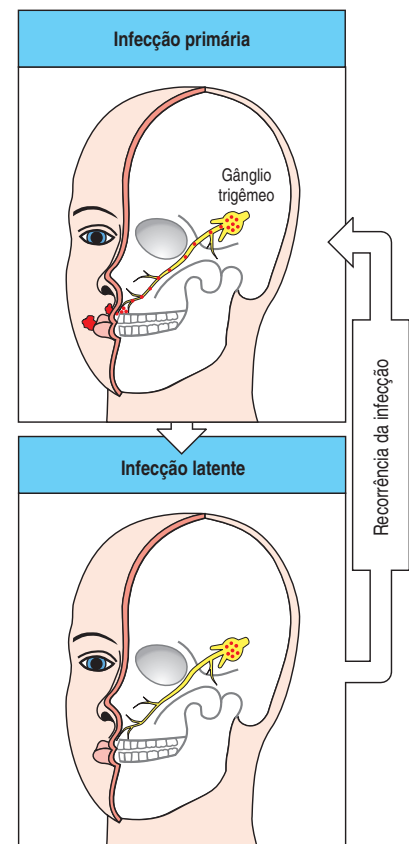


Figura 12.4 Persistência e reativação da infecção pelo vírus do herpes simples. A infecção cutânea inicial é eliminada por uma resposta imune eficaz, mas a infecção residual persiste nos neurônios sensitivos, como os do gânglio trigêmeo, cujos axônios innervam os lábios. Quando o vírus é reativado, geralmente por algum estresse ambiental e/ou por alterações do estado imunológico, a pele na área servida pelo nervo é reinfectada pelo vírus no gânglio, resultando em uma nova ulceração. Esse processo pode repetir-se muitas vezes.

Essas duas formas de infecção estão acompanhadas por padrões diferentes de expressão viral de genes. O EBV tem um genoma de DNA grande que codifica para mais de 70 proteínas. Muitas dessas são necessárias à replicação viral e são expressas pelo vírus na replicação, provendo uma fonte de peptídeos virais por meio dos quais as células infectadas podem ser reconhecidas. Em uma infecção latente, ao contrário, o vírus sobrevive dentro da célula B hospedeira sem replicar-se, e uma pequena porção de proteínas virais é expressa. Uma dessas é o antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr (EBNA-1), que é necessária à manutenção do genoma viral. EBNA-1 interage com o proteossoma (ver Seção 5-3), impedindo a sua própria degradação em peptídeos que desencadeariam uma resposta das células T.

As células com infecção latente podem ser isoladas coletando células B de indivíduos que aparentemente eliminaram sua infecção pelo EBV: na ausência de células T, as células com infecção latente que mantiveram o genoma do EBV se transformam em linhagens imortais, o equivalente à tumorigênese *in vitro*. As células B infectadas pelo EBV, algumas vezes, sofrem transformação maligna *in vivo*, originando um linfoma de células B denominado linfoma de Burkitt (ver Seção 7-30). Nesse linfoma, a expressão dos peptídeos TAP-1 e TAP-2 é reduzida (ver Seção 5-6) e, portanto, as células não são capazes de processar antígenos endógenos para a apresentação no contexto das moléculas HLA de classe I (o MHC de classe I humano). Essa deficiência provê uma explicação de como esses tumores escapam ao ataque dos linfócitos citotóxicos CD8. Pacientes com imunodeficiências adquiridas e hereditárias da função das células T têm um risco aumentado de desenvolvimento de linfomas de células B associados ao EBV, supostamente como resultado da falha de vigilância imune.

12-3 Alguns patógenos resistem à destruição pelos mecanismos de defesa do hospedeiro ou os exploram para o seu próprio benefício

Alguns patógenos induzem uma resposta imune normal, mas têm desenvolvido mecanismos especializados para resistir aos seus efeitos. Por exemplo, algumas bactérias que são ingeridas de modo normal pelos macrófagos evoluíram para resistir à destruição por esses fagócitos; elas utilizam os macrófagos como hospedeiros primários. O *Mycobacterium tuberculosis*, por exemplo, é ingerido pelos macrófagos, mas impede a fusão do fagossoma com o lisossoma, protegendo-se das ações bactericidas dos conteúdos lisossômicos.

Outros microrganismos, como a *Listeria monocytogenes*, escapam do fagossoma para o citoplasma dos macrófagos, onde podem-se multiplicar facilmente. Assim, disseminam-se pelas células dos tecidos adjacentes, sem sair da célula para o meio extracelular. Eles fazem isso recrutando a proteína do citoesqueleto actina, que se une em filamentos na parte posterior da bactéria. Os filamentos de actina impulsionam a bactéria à frente em projeções vacuolares para as células adjacentes; esses vacúolos são, então, lisados pela *Listeria*, liberando diretamente a bactéria no citoplasma da célula adjacente. Desse modo, *Listeria* evita o ataque por anticorpos, porém as células infectadas ainda são suscetíveis à morte por células T citotóxicas. O parasita protozoário *Toxoplasma gondii* gera sua própria vesícula, a qual não se funde com nenhuma outra vesícula celular e assim isola o parasita do restante da célula. Isso deve permitir que peptídeos de *T. gondii* permaneçam menos acessíveis para serem carregados em moléculas do MHC.

A bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, a causa da sífilis, pode evitar a sua eliminação por anticorpos e estabelecer uma infecção severa e persistente nos tecidos. Acredita-se que o *T. pallidum* evite o reconhecimento pelos anticorpos revestindo a sua superfície com moléculas do hospedeiro até que tenha invadido tecidos como o sistema nervoso central, onde não é facilmente alcançado por anticorpos. Outra espiroqueta, que parasita carrapatos, a *Borrelia burgdorferi*, que

Estratégia viral	Mecanismo específico	Resultado	Exemplos de vírus
Inibição da imunidade humoral	Receptor Fc codificado pelo vírus	Bloqueia a função efetora dos anticorpos ligados a células infectadas	Herpes simples Citomegalovírus
	Receptor de complemento codificado pelo vírus	Bloqueia as vias efetoras mediadas pelo complemento	Herpes simples
	Proteína de controle do complemento codificada pelo vírus	Inibe a ativação do complemento da célula infectada	Vacína
Inibição da resposta inflamatória	Homólogo de citocina codificado pelo vírus, p. ex., receptor de β -quimiocina	Sensibiliza as células infectadas aos efeitos da β -quimiocina: vantagem desconhecida para o vírus	Citomegalovírus
	Receptor de citocina solúvel codificado pelo vírus, p. ex., homólogo do receptor IL-1, TNF ou interferon- γ	Bloqueia os efeitos das citocinas inibindo sua interação com os receptores do hospedeiro	Vacína Vírus do mixoma do coelho
	Inibição viral da expressão da molécula de adesão, p. ex., LFA-3, ICAM-1	Bloqueia a adesão dos linfócitos às células infectadas	Vírus Epstein-Barr
	Proteção da ativação de NF κ B por sequências curtas que imitam TLRs	Bloqueia as respostas inflamatórias induzidas por IL-1 ou bactérias	Vacína
Bloqueio do processamento e apresentação de antígenos	Inibição da expressão do MHC de classe I	Prejudica o reconhecimento das células infectadas pelas células T citotóxicas	Herpes simples Citomegalovírus
	Inibição do transporte de peptídeos pela TAP	Bloqueia a associação de peptídeos ao MHC de classe I	Herpes simples
Imunossupressão do hospedeiro	Citocina codificada pelo vírus, homóloga à IL-10	Inibe os linfócitos T _H 1 Reduz a produção de interferon- γ	Vírus Epstein-Barr

Figura 12.5 Mecanismos de subversão do sistema imune do hospedeiro por vírus das famílias herpes e varicela.

causa a doença de Lyme, ocorre como resultado de uma infecção crônica causada pela bactéria. Algumas cepas de *B. burgdorferi* podem evitar a lise causada pelo complemento se revestindo com o fator inibitório H do complemento sintetizado pelo hospedeiro (ver Seção 2-17), que se une a proteínas do receptor na membrana externa da bactéria.

Finalmente, muitos vírus têm desenvolvido mecanismos que subvertem vários aspectos do sistema imune. Os mecanismos utilizados incluem a captura de genes celulares para citocinas ou receptores de citocinas, a síntese de moléculas reguladoras do complemento, a inibição da síntese ou montagem do MHC de classe I (como observado nas infecções causadas por EBV) e a produção de proteínas de distração que mimetizam os domínios TIR, os quais formam parte da via de sinalização do receptor TLR/IL-1 (ver Figura 6.34). O citomegalovírus humano produz uma proteína chamada de UL18, homóloga a uma proteína HLA de classe I. A interação entre a UL18 e a proteína receptora LIR-1, um receptor inibitório das células NK, acredita-se, faz com que o vírus seja capaz de prover um sinal inibitório à resposta imune inata (ver Seção 2-31).

A subversão das respostas imunes é uma das áreas de rápida expansão no campo das relações hospedeiro-patógeno. Exemplos de como os membros das famílias dos vírus herpes e poxvírus subvertem as respostas do hospedeiro são mostrados na Figura 12.5.

12-4 A imunossupressão ou as respostas imunes inadequadas podem contribuir para a persistência da doença

Muitos patógenos suprimem as respostas imunes em geral. Por exemplo, as bactérias estafilocócicas produzem toxinas, como as **enterotoxinas estafilocócicas** e a **toxina 1 da síndrome do choque tóxico**, que atuam como superantígenos. Os superantígenos são proteínas que se ligam aos receptores de antígeno de um grande número de células T (ver Seção 5-15), estimulando-os a produzir citocinas que causam uma severa doença inflamatória – o **choque tóxico**. As células T estimuladas proliferam e, então, rapidamente sofrem apoptose, levando a uma imunossupressão generalizada junto com a deleção de determinadas famílias de células T periféricas.

Bacillus anthracis, a causa do antraz, também suprime as respostas imunes por meio da liberação de uma toxina. O antraz é contraído pela inalação de, ou o contato com, ou a ingestão das endosporas de *B. anthracis* e, frequentemente, é letal se as endosporas são disseminadas pelo corpo. *B. anthracis* produz uma toxina chamada de toxina antrácica letal, a qual é um complexo de duas proteínas: o fator letal e o antígeno protetor. O papel principal do antígeno protetor é de guiar o fator letal ao citosol da célula hospedeira. O fator letal é uma metaloproteinase com uma especificidade única por quinases MAP, componentes de muitas vias de sinalização intracelular, e induzem a apoptose dos macrófagos infectados e a maturação anormal de células dendríticas. Isso resulta na disrupção das vias imunológicas efetoras que poderiam, de outra forma, retardar o crescimento bacteriano.

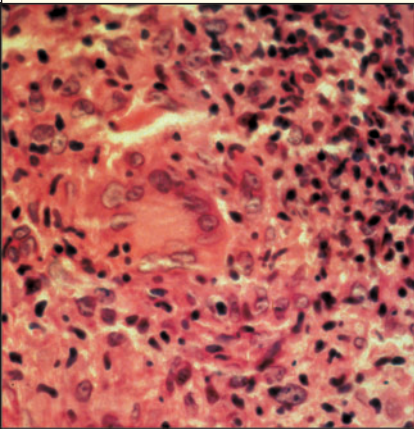
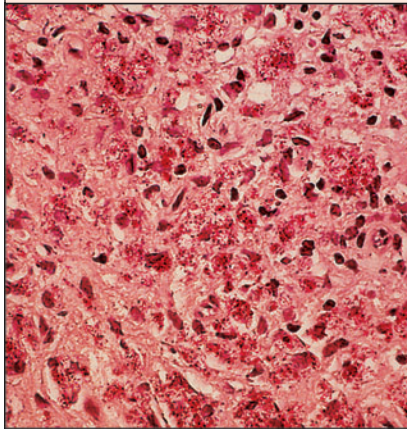
Muitos outros patógenos causam imunossupressão moderada ou transitória durante a infecção aguda. Essas formas de imunidade suprimida são pouco compreendidas, mas importantes, pois com frequência tornam o hospedeiro suscetível a infecções secundárias por microrganismos comuns do meio ambiente. Um exemplo muito importante de supressão imune é o que se segue aos traumatismos, às queimaduras ou ocasionalmente a intervenções cirúrgicas. A infecção generalizada é uma causa comum de morte nesses pacientes. As razões para essa imunossupressão não estão inteiramente esclarecidas.

O vírus do sarampo pode causar uma imunossupressão prolongada após a infecção, o que é um problema, particularmente em crianças desnutridas ou subnutridas. Apesar da ampla disponibilidade de uma vacina efetiva, o sarampo ainda responde por 10% da mortalidade global de crianças menores de 5 anos e é a oitava causa de morte no mundo. As crianças desnutridas são as principais vítimas, e a causa da morte em geral é uma infecção bacteriana secundária, particularmente pneumonia causada pela imunossupressão induzida pelo sarampo. Essa imunossupressão pode durar vários meses e está associada a uma função reduzida de células T e B. Um importante mecanismo da imunossupressão induzida pelo sarampo é a infecção de células dendríticas por esse vírus. As células dendríticas infectadas produzem a falta de resposta dos linfócitos T por mecanismos que ainda não estão compreendidos, e parece provável que essa seja a causa inicial da imunossupressão.

O vírus de RNA da hepatite C (HCV) infecta o fígado e causa hepatite aguda e crônica, cirrose do fígado e, em alguns casos, carcinoma hepatocelular. As respostas imunes provavelmente têm um papel importante na eliminação da infecção do HCV, porém em mais de 70% dos casos de HCV ocorre infecção crônica. Embora o HCV infecte principalmente o fígado, durante os estágios iniciais de uma infecção primária, o vírus subversiona a resposta imune adaptativa, interferindo com a ativação e a maturação das células dendríticas. Isso leva a uma ativação inadequada de células T CD4 e, conseqüentemente, à falta de diferenciação em células T_H1 , as quais, acredita-se, sejam responsáveis por tornar a infecção crônica, provavelmente pela falta de ativação dos linfócitos virgens T CD8 citotóxicos pelas células auxiliares T CD4. Há evidência de que a diminuição nos níveis de antígeno viral observados após o tratamento antiviral melhoram a função das células T CD4 auxiliares, permitindo a restituição da função das células T CD8 citotóxicas e a função das células T CD8 de memória. A demora na maturação das células dendríticas

cas causada pelo HCV parece estar em sintonia com outra propriedade do vírus que lhe ajuda a evadir a resposta imune. A RNA polimerase que o vírus usa para replicar seu genoma não contém a capacidade de exonuclease. Isso contribui com uma taxa muito alta de mutação viral e, portanto, uma mudança na sua antigenicidade, o que lhe permite evadir a resposta imune adaptativa.

A lepra, discutida na Seção 8-19, é um caso mais complexo de imunossupressão causada por uma infecção. Na lepra lepromatosa, a imunidade mediada por células está profundamente deprimida, as células infectadas pelo *M. leprae* estão presentes em grande profusão e as respostas imunes celulares a diversos antígenos estão suprimidas (Figura 12,6). Isso leva a um estado fenotípico denominado

A infecção com <i>Mycobacterium leprae</i> pode resultar em diferentes formas clínicas de lepra	
Há duas formas polares, tuberculoide e lepromatosa, porém também existem várias formas intermediárias	
Lepra tuberculoide	Lepra lepromatosa
	
Microrganismos presentes em níveis baixos ou indetectáveis	Microrganismos demonstram crescimento marcado em macrófagos
Baixa infectividade	Alta infectividade
Granulomas e inflamação local Lesão nervosa periférica	Infecção disseminada. Lesões ósseas cartilaginosas e neurológicas difusas
Níveis normais de imunoglobulinas séricas	Hipergamaglobulinemia
Responsividade normal de célula T Resposta específica aos antígenos do <i>M. leprae</i>	Responsividade baixa ou ausente de célula T Ausência de resposta aos antígenos do <i>M. leprae</i>



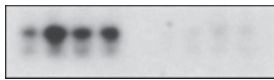

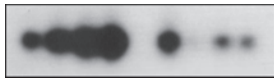
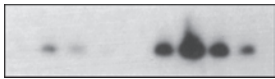
Padrões de citocina em lesões leprosas			
Citocinas TH1		Citocinas TH2	
Tuberculoide	Lepromatosa	Tuberculoide	Lepromatosa
IL-2		IL-4	
IFN-γ		IL-5	
TNF-β		IL-10	

Figura 12.6 As respostas de células T e macrófagos ao *Mycobacterium leprae* são muito diferentes nas duas formas polares de lepra. A infecção com o *M. leprae*, cujas células coram em forma de pequenos pontos vermelho-escuros nas fotografias, pode levar a duas formas muito diferentes da doença (quadros superiores). Na lepra tuberculoide (à esquerda), o crescimento do microrganismo é bem controlado por células semelhantes às T_H1, que ativam os macrófagos infectados. A lesão tuberculoide contém granulomas e é inflamada, porém a inflamação é apenas local e causa somente efeitos locais, como lesão nervosa periférica. Na lepra lepromatosa (à direita), a infecção é amplamente disseminada, e os bacilos crescem de forma descontrolada nos macrófagos; nos estágios tardios da doença, ocorre um enorme dano aos tecidos conjuntivos e ao sistema nervoso periférico. Existem vários estágios intermediários entre essas duas formas polares. O quadro inferior mostra os Northern blot onde os padrões de citocinas são marcadamente diferentes, como demonstrado pela análise do RNA isolado das lesões de quatro pacientes com lepra lepromatosa e de quatro pacientes com lepra tuberculoide. As citocinas tipicamente produzidas pelas células T_H2 (IL-4, IL-5 e IL-10) dominam na forma lepromatosa, ao passo que as citocinas produzidas pelas células T_H1 (IL-2, IFN-γ e TNF-β) dominam na forma tuberculoide. Assim, parece que as células do tipo T_H1 predominam na forma tuberculoide, e as do tipo T_H2 estão mais presentes na forma lepromatosa. O IFN-γ provavelmente ativa os macrófagos, aumentando a lise do *M. leprae*, e a IL-4 realmente pode inibir a indução de atividade bactericida nos macrófagos. (Fotografias cortesia de G. Kaplan; padrões de citocinas cortesia de R.L. Modlin.)

anergia, que nesse contexto significa especificamente a ausência de hipersensibilidade tardia a uma ampla variedade de antígenos não-relacionados ao *M. leprae* (ver Seção 7-6 para uma definição mais geral de anergia utilizada em outros contextos). Na lepra tuberculoide, em contraste, há uma potente imunidade mediada por células com ativação de macrófago, que controla, mas não erradica a infecção. A patologia causada na lepra tuberculoide é principalmente causada pela resposta inflamatória a esses microrganismos persistentes.

12-5 As respostas imunes podem contribuir diretamente para a patogênese

A lepra tuberculoide é apenas um exemplo de uma infecção em que a patologia é causada principalmente pela resposta imune, fenômeno conhecido como **imunopatologia**. Isso é verdadeiro até certo ponto, na maioria das infecções; por exemplo, a febre que acompanha uma infecção bacteriana é causada pela liberação de citocinas produzidas por macrófagos. Um exemplo clinicamente importante de imunopatologia é a bronquiolite sibilante causada pela infecção do **vírus sincicial respiratório (VSR)**. A bronquiolite causada pelo VSR é a principal causa de internação hospitalar de crianças pequenas no mundo ocidental, com até 90.000 internações e 4.500 óbitos a cada ano, somente nos Estados Unidos. A primeira indicação de que a resposta imune ao vírus poderia ter um papel na patogênese dessa doença veio da observação de que lactentes vacinados com uma preparação de vírus mortos precipitados em alúmen sofriam de uma forma pior da doença do que as crianças não-vacinadas. Isso ocorria porque a vacina falhava em induzir anticorpos neutralizantes, mas era eficiente em produzir células T_H2 . Quando as crianças vacinadas entravam em contato com o vírus, as células T_H2 liberavam interleucinas IL-3, IL-4 e IL-5, que induziam broncoespasmo, aumento de secreção mucosa e eosinofilia tecidual. Camundongos podem ser infectados com o VSR e desenvolver uma doença semelhante à observada em seres humanos.

Outro exemplo de uma resposta imune patogênica é a resposta ao ovo do esquistossomo. Os esquistossomos são vermes parasitas que colocam ovos na veia porta hepática. Alguns dos ovos atingem o intestino e são eliminados nas fezes, disseminando a infecção; outros se alojam na circulação porta do fígado, onde irão desencadear uma potente resposta imune, levando à inflamação crônica, à fibrose hepática e, eventualmente, à insuficiência hepática. Esse processo reflete a ativação excessiva das células T_H1 e pode ser modulado pelas células T_H2 , IL-4 ou células T CD8, que também podem produzir IL-4.

12-6 As células T reguladoras podem afetar o resultado de uma doença infecciosa

Alguns patógenos escapam da resposta imune pela interação com células regulatórias, as quais foram discutidas na Seção 8-19. As células T regulatórias (T_{reg}) naturais CD4 CD25 são produzidas no timo e migram à periferia, onde ajudam na manutenção da tolerância, como discutido no Capítulo 14, e acredita-se que controlem as respostas imunes pela supressão da proliferação dos linfócitos que reconhecem autoantígenos. Outras células T CD4 regulatórias originam-se a partir da diferenciação de células T CD4 virgens na periferia. A interação entre as células T regulatórias e os patógenos pode gerar uma resposta protetora a favor do hospedeiro; mas se leva à imunossupressão das respostas imunes, pode agir como um mecanismo de evasão imune do patógeno. Exemplos desse último incluem infecções crônicas persistentes como HCV e, talvez, HIV. Os pacientes infectados com HCV têm números mais elevados de células T_{reg} naturais recirculantes, que os indivíduos saudáveis, e *in vitro* a depleção de T_{reg} aumenta as respostas dos linfócitos citotóxicos contra o vírus. Durante as infecções com o protozoário *Leishmania major*, as células T_{reg} acumulam-se na derme, onde diminuem a capacidade das células T efetoras de eliminar os patógenos do local.

Ao contrário, estudos tanto em humanos como em camundongos têm demonstrado que a inflamação que ocorre durante as infecções oculares com HSV estão limitadas pela presença das células T_{reg} . Se essas células são eliminadas desses camundongos antes da infecção por HSV, ocorre uma forma de doença mais grave, mesmo quando são utilizadas doses menores de vírus para causar a infecção. As células T_{reg} também limitam a inflamação na doença pulmonar que ocorre em camundongos imunodeficientes infectados com o fungo, patógeno oportunista *Pneumocystis carinii*, que é um patógeno comum presente em humanos imunodeficientes.

Resumo

Os agentes infecciosos podem causar doenças recorrentes ou persistentes, evitando os mecanismos de defesa do hospedeiro normal ou subvertendo-os, a fim de promover sua própria replicação. Existem várias formas de evasão ou subversão da resposta imune. A variação antigênica, a latência, a resistência aos mecanismos imunes efetores e a supressão da resposta imune, todos contribuem para as infecções persistentes e clinicamente importantes. Em alguns casos, a resposta imune é parte do problema: alguns patógenos utilizam a ativação imune para disseminar a infecção, e outros não causariam doença se não fosse pela resposta imune. Cada um desses mecanismos nos ensina algo sobre a natureza da resposta imune e suas fraquezas, e cada um exige uma abordagem clínica diferente para prevenir ou tratar a infecção.

Doenças de imunodeficiências

As imunodeficiências ocorrem quando um ou mais componentes do sistema imunológico são defeituosos. As imunodeficiências são classificadas como primárias ou secundárias. As primárias são causadas por mutações que afetam um dos diversos genes que controlam a expressão e as atividades das respostas imunes. As manifestações clínicas das imunodeficiências primárias são altamente variáveis; a maioria das imunodeficiências primárias é verificada na clínica como infecção recorrente ou superinfecção em crianças muito pequenas, apesar de anormalidades hereditárias moderadas não mostrarem sintomas clínicos até os últimos anos de vida. Em contraste, as imunodeficiências secundárias são adquiridas como consequência de outras doenças, ou são secundárias a fatores ambientais, como inanição, ou são uma consequência adversa de intervenção médica.

Examinando quais infecções acompanham uma determinada imunodeficiência herdada ou adquirida, podemos verificar quais componentes do sistema imune são importantes na resposta a um dado agente infeccioso. As doenças de imunodeficiência herdada também revelam como as interações entre os diferentes tipos celulares contribuem para a resposta imune e para o desenvolvimento dos linfócitos T e B. Finalmente, essas doenças hereditárias podem nos levar ao gene defeituoso, frequentemente revelando novas informações sobre as bases moleculares dos processos imunes e fornecendo os dados necessários para diagnóstico, aconselhamento genético e eventual terapia gênica.

12-7 A história de infecções repetidas sugere um diagnóstico de imunodeficiência

Os pacientes com imunodeficiência são, em geral, detectados clinicamente por meio de uma história de infecções recorrentes com o mesmo patógeno ou patógenos similares. O tipo de infecção é um guia para identificar qual parte do sistema imune está

deficiente. A infecção recorrente por bactérias piogênicas, ou bactérias formadoras de pus, sugere um defeito nos anticorpos, no complemento ou na função fagocitária, refletindo a função dessas partes do sistema imune na defesa do hospedeiro contra tais infecções. Ao contrário, uma história de infecção fúngica epidérmica persistente, como a candidíase cutânea ou infecções virais recorrentes, é mais sugestiva de um defeito nos mecanismos de defesa mediados por linfócitos T.

12-8 As doenças de imunodeficiência hereditárias são causadas por defeitos em genes recessivos

Antes do advento dos antibióticos, é provável que a maioria dos indivíduos com defeitos imunes herdados morresse nos primeiros meses ou anos de vida, devido a sua suscetibilidade a certas classes de patógeno. Esses casos não eram facilmente identificados, já que muitas crianças normais também morriam de infecção. A maioria dos defeitos genéticos que causam essas doenças são recessivos, e, por essa razão, muitas das imunodeficiências conhecidas são causadas por mutações em genes do cromossoma X. Como os homens possuem apenas um cromossoma X, todos os homens que herdarem um cromossoma X portador de um defeito genético manifestarão doença. Ao contrário, as mulheres portadoras de um cromossoma X defeituoso serão perfeitamente saudáveis, já que seu sistema imune se desenvolve a partir de células-tronco que são naturalmente selecionadas para as quais a inativação do X tem desativado o cromossoma X que tem o gene mutado. Foram descritas imunodeficiências que afetam várias etapas do desenvolvimento de linfócitos B e T, assim como defeitos nas moléculas de superfície que são importantes para a função dessas células. Também ocorrem defeitos nas células fagocitárias, no complemento, nas citocinas, nos receptores de citocinas e nas moléculas mediadoras de respostas efetoras. Assim, a imunodeficiência pode ser causada por defeitos no sistema imune adaptativo ou inato. Exemplos individuais dessas doenças estão apresentados na Figura 12.7. Nenhum é muito comum (uma deficiência seletiva de IgA é a doença mais comumente reportada), e algumas são extremamente raras. Alguns exemplos individuais dessas doenças serão discutidos nas próximas seções.

O uso de técnicas de nocaute gênico em camundongos (ver Apêndice I, Seção A-47) possibilitou a criação de muitos estados de imunodeficiência que estão permitindo aumentar rapidamente o nosso conhecimento sobre a contribuição de proteínas individuais à função imune normal. Contudo, as doenças de imunodeficiências humanas ainda são a melhor fonte de estudos sobre as vias normais de defesa do hospedeiro contra as doenças infecciosas em humanos. Por exemplo, uma deficiência de anticorpo, complemento ou função fagocitária aumenta o risco de infecção por certas bactérias piogênicas. Isso mostra que a via normal da defesa do hospedeiro contra tais bactérias é a ligação de anticorpos, seguida pela fixação de complemento, que permite a captação e a morte de bactérias opsonizadas pelas células fagocíticas. A ruptura de qualquer um dos elos nessa corrente de eventos causa um estado similar de imunodeficiência.

O estudo da imunodeficiência também nos ensina sobre a redundância dos mecanismos de defesa do hospedeiro contra a doença infecciosa. Os dois primeiros seres humanos que foram descobertos com uma deficiência hereditária de complemento eram imunologistas saudáveis. Isso nos ensina duas lições. A primeira é que existem múltiplos mecanismos imunes protetores contra a infecção; por exemplo, embora existam evidências abundantes de que a deficiência de complemento aumenta a sensibilidade a infecções piogênicas, nem todas as pessoas com deficiência de complemento sofrem de infecções recorrentes. A segunda lição relaciona-se ao fenômeno do **artefato de verificação**. Quando uma observação incomum é feita em um paciente com doença, existe uma tentação de buscar uma ligação causal entre a observação e a doença; porém, ninguém sugeriria que a deficiência de complemento causa uma predisposição genética a tornar-se um imunologista. A deficiência do complemento foi descoberta em imunologistas em

Nome da síndrome de deficiência	Anormalidade específica	Defeito imune	Suscetibilidade
Imunodeficiência combinada severa	Ver Figura 12.14		Geral
Síndrome de DiGeorge	Aplasia tímica	Números variáveis de células T e B	Geral
Deficiência do MHC de classe I	Mutações TAP	Ausência de células T CD8	Inflamação crônica dos pulmões e da pele
Deficiência do MHC de classe II	Ausência de expressão do MHC de classe II	Ausência de células T CDA	Geral
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Ligada ao X; gene WASP defeituoso	Respostas humorais a polissacarídeos defeituosas e incapacidade de respostas decorrentes de ativação das células T e disfunção das células T _{reg}	Bactérias encapsuladas extracelulares
Agamaglobulinemia ligada ao X	Perda da tirosina quinase Btk	Ausência de células B	Bactérias extracelulares, vírus
Síndrome Hiper IgM	Deficiência de AID Deficiência de ligante CD40 Deficiência do CD40 Deficiência de NEMO (IKK)	Sem mudança de isotipo e/ou tripermutação somática	Bactérias extracelulares <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Imunodeficiência variável comum	Deficiência de ICOS Outras	Defeito na produção de IgA e IgG	Bactérias extracelulares
Seletiva de IgA	Desconhecida ligada ao MHC	Nenhuma síntese de IgA	Infecções respiratórias
Deficiência de fagócitos	Muitas diferentes	Perda de função fagocitária	Bactérias e fungos extracelulares
Deficiências do complemento	Muitas diferentes	Perda de componentes específicos do complemento	Bactérias extracelulares, especialmente espécies de <i>Neisseria</i> spp.
Síndrome linfoproliferativa ligada ao X	Mutante SAP (SH2D1A)	Incapacidade de controlar o crescimento das células B	Tumores de células B induzidos pelo EBV
Ataxia telangiectasia	Mutação no domínio da quinase do ATM	Células T reduzidas	Infecções respiratórias
Síndrome de Bloom	DNA-helicase defeituosa	Células T reduzidas Níveis reduzidos de anticorpos	Infecções respiratórias

Figura 12.7 Síndromes de imunodeficiência humana. O defeito genético específico, a consequência para o sistema imune e as suscetibilidades a doenças resultantes são listados para algumas síndromes comuns e outras raras de imunodeficiência humana. ADA, adenosina deaminase; PNP, purina nucleotídeo fosforilase; TAP, transportadores associados ao processamento antigênico; WASP, proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich; EBV, vírus Epstein-Barr; NK, células *natural killer*. Síndromes que levam à imunodeficiência severa combinada estão listadas de forma separada na Figura 12.14. AID, citidina deaminase induzida por ativação; ATM, mutação ataxia telangiectasia; IKK γ , subunidade γ da quinase IKK.

virtude de eles utilizarem seu próprio sangue em seus experimentos. Se uma determinada medida é feita somente em um determinado grupo de pacientes com uma dada doença, é inevitável que os únicos resultados anormais serão descobertos nos pacientes com essa doença. Esse é um artefato de verificação e enfatiza a importância de estudar controles apropriados.

12-9 O principal efeito dos baixos níveis de anticorpos é uma incapacidade de eliminar bactérias extracelulares

As bactérias piogênicas possuem cápsulas polissacarídicas que as tornam irreconhecíveis diretamente por receptores de macrófagos e neutrófilos que estimulam a fagocitose. Essas bactérias escapam da eliminação imediata realizada pela resposta imune inata e são eficientes patógenos extracelulares. As pessoas normais

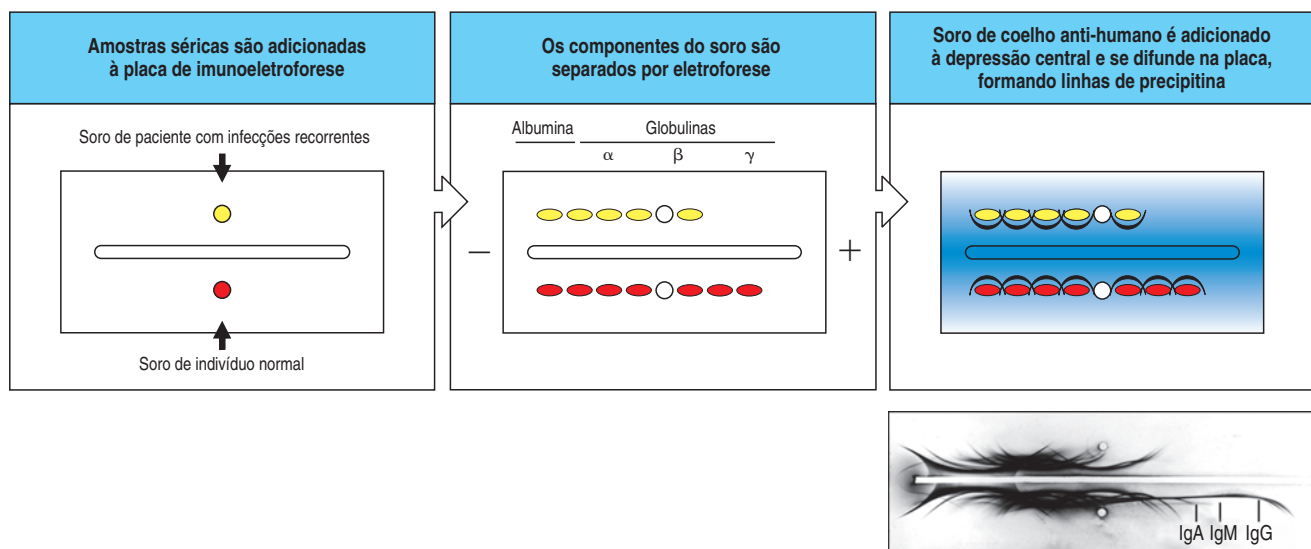
Figura 12.8 A imunoeletroforese revela a ausência de diversos isotipos distintos de imunoglobulinas no soro de um paciente com agamaglobulinemia ligada ao X (XLA). Amostras de soro de um controle normal e de um paciente com infecção bacteriana recorrente causada por uma ausência na produção de anticorpo, refletida na ausência de gamaglobulinas, são separadas por eletroforese em uma lâmina recoberta com ágar. O antissoro produzido contra o soro total humano normal e contendo anticorpos contra muitas de suas diferentes proteínas é colocado em uma linha no meio; cada anticorpo forma um arco de precipitação com a proteína que reconhece. A posição de cada arco é determinada pela mobilidade eletroforética da proteína sérica; as imunoglobulinas migram para a região das gamaglobulinas no gel. A ausência de imunoglobulinas em um paciente com agamaglobulinemia ligada ao X é mostrada na fotografia inferior, na qual diversos arcos estão ausentes no soro do paciente (conjunto superior). Esses são IgM, IgA e várias subclasses de IgG, cada uma reconhecida no soro normal (conjunto inferior) por anticorpos no antissoro contra proteínas séricas humanas. (Fotografia da coleção de C.A. Janeway Sr.)

podem eliminar as infecções por essas bactérias, pois o anticorpo e o complemento as opsonizam, possibilitando a ingestão e a destruição pelos fagócitos. Assim, o principal efeito das deficiências na produção de anticorpos é uma falha em controlar essa classe de infecções bacterianas. A suscetibilidade a algumas infecções virais, notadamente aquelas causadas por enterovírus, também é aumentada em casos de deficiência de anticorpos devido à importância dos anticorpos na neutralização dos vírus infecciosos que penetram no corpo através do intestino.

A primeira descrição de uma doença de imunodeficiência foi relatada por Ogden C. Bruton, em 1952, sobre um menino que não produzia anticorpos. Como a herança desse gene é ligada ao cromossoma X e é caracterizada pela ausência de imunoglobulina no soro, foi, então, denominada **agamaglobulinemia ligada ao X de Bruton (XLA)**. A ausência de anticorpos pode ser detectada por meio de imunoeletroforese (Figura 12.8). Desde então, muitas outras doenças de produção de anticorpos foram descritas, a maior parte delas em consequência de falhas no desenvolvimento ou na ativação dos linfócitos B. As crianças com essas doenças são frequentemente identificadas como resultado de infecções recorrentes com bactérias piogênicas, como *Streptococcus pneumoniae*, e surgimento de infecções crônicas virais, como hepatite B e C, poliovírus e vírus ECHO.

Sabe-se, agora, que o gene defeituoso na XLA codifica uma proteína tirosina quinase chamada Btk (tirosina quinase de Bruton), membro da família de quinases Tec (ver Seção 6-13). Btk é expressa em neutrófilos, bem como em células B, embora apenas as células B sejam defeituosas em pacientes XLA, nos quais a maturação dos linfócitos B é interrompida na etapa de células pré-B. Assim, é provável que a Btk seja necessária para ligar o receptor pré-B aos eventos nucleares que levam ao crescimento e à diferenciação da célula pré-B (ver Seção 7-9). Em pacientes deficientes em Btk, algumas células B amadurecem apesar do defeito, sugerindo que os sinais transmitidos pelas quinases das famílias Tec não são absolutamente necessários.

Uma vez que o gene responsável pela XLA é encontrado no cromossoma X, é possível identificar mulheres portadoras pela análise da inativação do cromossoma X em suas células B. Durante o desenvolvimento embrionário, as células femininas inativam, ao acaso, um de seus dois cromossomas X. Dado que Btk é exigido para o desenvolvimento de um linfócito B, somente as células as quais o alelo normal de *btk* é ativo podem se desenvolver em células B maduras. Desse modo, em portadoras de genes *btk* mutantes, todas as células B têm o cromossoma X normal como X ativo. Ao contrário, os cromossomas X ativos nas células T e macrófagos das portadoras estão igualmente distribuídos entre os cromossomas X com *btk*



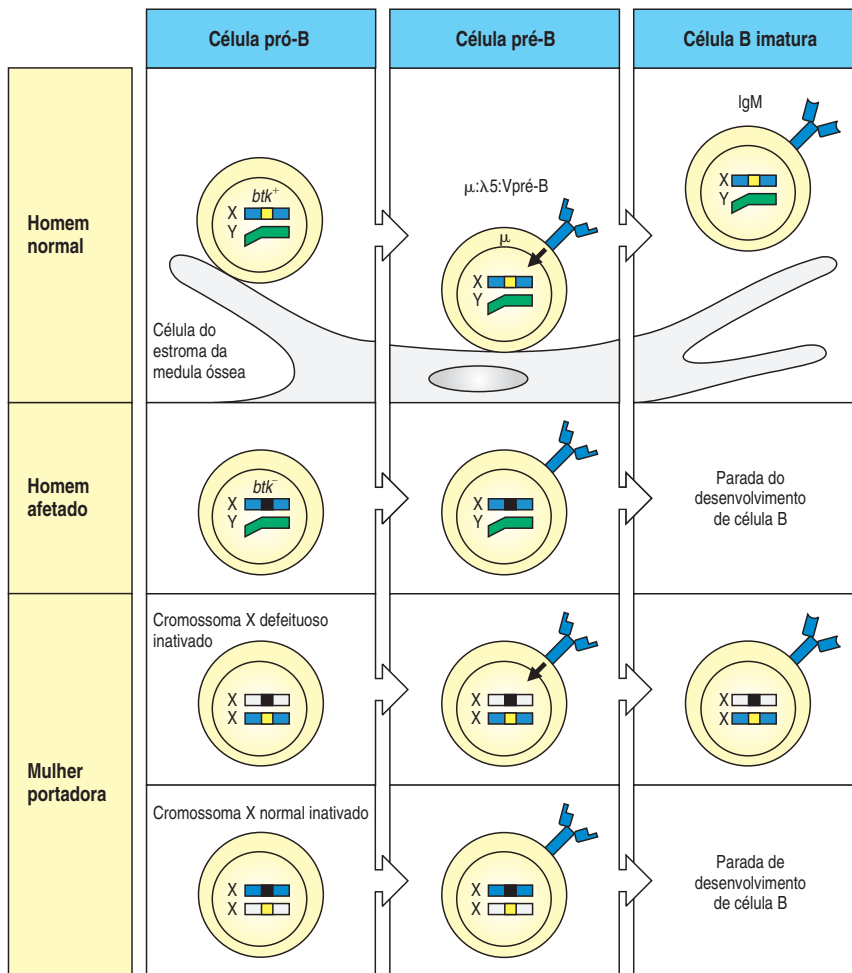


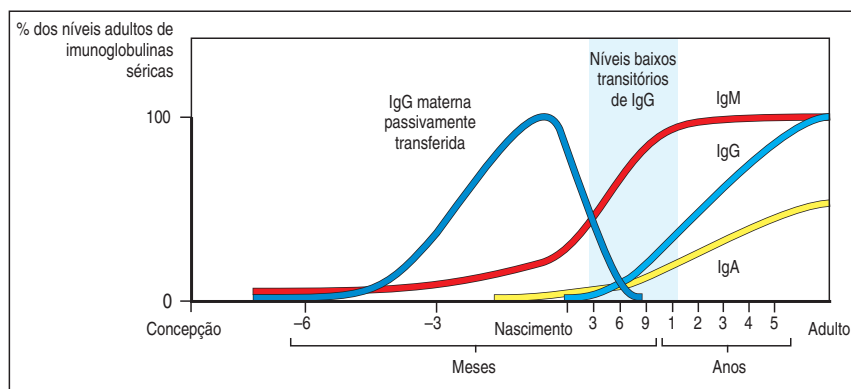
Figura 12.9 O produto do gene *btk* é importante para o desenvolvimento da célula B. Na agamaglobulinemia ligada ao X (XLA), uma tirosina quinase da família Tec denominada Btk, codificada no cromossoma X, é defeituosa. Em indivíduos normais, o desenvolvimento de células B ocorre por uma etapa na qual o receptor pré-B, que consiste em $\mu:\lambda 5:Vpré-B$, transduz um sinal via Btk, disparando o desenvolvimento subsequente de células B. Em homens com XLA, nenhum sinal pode ser traduzido, e, embora o receptor pré-B seja expresso, as células B não mais se desenvolvem. Em fêmeas de mamíferos, incluindo os seres humanos, um dos dois cromossomas X em cada célula é inativado permanentemente no início do desenvolvimento. Já que a escolha do cromossoma a ser inativado é feita ao acaso, metade das células pré-B de uma portadora expressará um *btk* do tipo selvagem. Isso significa que elas podem expressar somente o gene *btk* defeituoso e não podem prosseguir o seu desenvolvimento. Assim, na portadora, as células B maduras sempre têm o cromossoma X ativo não-defeituoso. Isso contrasta em todos os outros tipos celulares, que expressam o cromossoma não-defeituoso ativo em apenas metade das células B. A inativação não-casual do cromossoma X em uma determinada linhagem é uma indicação clara de que o produto do gene ligado ao cromossoma X é necessário ao desenvolvimento das células dessa linhagem. Algumas vezes também é possível identificar a etapa na qual o produto gênico é exigido, detectando o ponto em que a inativação do cromossoma X é desviada. Empregando esse tipo de análise, pode-se identificar portadores de traços ligados ao X como a XLA, sem a necessidade de conhecer a natureza do gene mutante.

normal e mutante. Isso possibilitou que as mulheres portadoras de XLA fossem identificadas mesmo antes de se conhecer a natureza da proteína Btk. A inativação não-randomizada do X, apenas em células B, também demonstra conclusivamente que o gene *btk* é necessário ao desenvolvimento normal da célula B, mas não ao desenvolvimento de outros tipos celulares, e que o Btk deve agir no interior das células B, e não nas células estromais, ou em outras células necessárias ao desenvolvimento das células B (Figura 12.9).

O defeito mais comum da imunidade humoral é a deficiência transitória na produção de imunoglobulinas, que ocorre nos primeiros 6 a 12 meses de vida. A criança recém-nascida tem níveis iniciais de anticorpo comparáveis aos da mãe, graças ao transporte transplacentário de IgG materna (ver Seção 9-15). À medida que a IgG é catabolizada, os níveis de anticorpo diminuem gradualmente até que a criança comece a produzir quantidades úteis de sua própria IgG, em torno de seis meses de idade (Figura 12.10). Assim, os níveis de IgG são baixos entre três meses e um ano de idade, quando as respostas próprias de IgG ativa são pobres, e isso pode levar a um período de suscetibilidade aumentada a infecções. Isso é especialmente verdadeiro em bebês prematuros, que começam com níveis mais baixos de IgG materna e também atingem a competência imune mais tarde após o nascimento.

As pessoas com defeitos puros de células B resistem eficientemente a muitos patógenos. Porém, a defesa efetiva do hospedeiro contra um subgrupo de bactérias extracelulares piogênicas, incluindo estafilococos e estreptococos, requer a opsonização dessas bactérias com anticorpos específicos. Em indivíduos com defeitos de células B, essas infecções podem ser suprimidas com

Figura 12.10 Os níveis de imunoglobulina, em recém-nascidos, caem a baixos níveis em torno dos seis meses de vida. Os recém-nascidos possuem altos níveis de IgG materna transportada através da placenta durante a gestação. Após o nascimento, a produção de IgM começa quase imediatamente; a produção de IgG, entretanto, não inicia antes de seis meses, período durante o qual o nível total de IgG cai à medida que a IgG materna é catabolizada. Dessa forma, os níveis de IgG permanecem baixos dos três meses até cerca de um ano de vida, o que pode levar à suscetibilidade a doenças.



antibióticos e infusões periódicas de imunoglobulina humana, obtida de um amplo conjunto de doadores. Uma vez que há anticorpos contra muitos patógenos nesse conjunto de imunoglobulinas, ele serve como uma proteção bastante eficiente contra a infecção.

12-10 Algumas deficiências de anticorpo também podem resultar de defeitos na função de células B ou células T

Pacientes com a **síndrome de hiper-IgM** têm desenvolvimento normal de células B e T e níveis séricos normais ou altos de IgM, mas produzem respostas muito limitadas de IgM contra os antígenos dependentes de células T. Eles também produzem outros isotipos de imunoglobulinas que não a IgM e a IgD em pequenas quantidades. Isso os torna suscetíveis a infecções por patógenos extracelulares. Cinco tipos de síndrome de hiper-IgM têm sido distinguidas e têm ajudado na clarificação das vias que são essenciais à recombinação normal da troca do isotipo e à hipermutação somática em células B.

A variante mais comum da síndrome de hiper-IgM é a **síndrome de hiper-IgM ligada ao X**, causada por meio de mutações no gene para o ligante de CD40 (CD154), presente no cromossoma X. O ligante de CD40 normalmente é expresso em células T ativadas, permitindo que elas se liguem através da proteína CD40 nas células B e as ativem (ver Seção 9-4). Nos casos de deficiência do ligante de CD40, as células B não possuem a molécula CD40 ligada, apesar de as células serem normais. Como vimos no Capítulo 4, a interação do ligante de CD40 com o CD40 é essencial para a indução da troca de isotipo e para a formação de centros germinativos (Figura 12.11).

Identificou-se uma síndrome muito similar em pacientes com mutações em dois outros genes. Como se espera, um é o gene que codifica o CD40 no cromossoma 20, no qual foram encontradas mutações em diversos pacientes com uma variante recessiva da síndrome de hiper-IgM. Um outro gene mutado foi encontrado em um raro grupo de pacientes com uma desordem do desenvolvimento, chamada de **imunodeficiência com displasia ectodérmica hipo-hidrótica**, na qual os pacientes não possuem glândulas sudoríparas e apresentam um desenvolvimento anormal do cabelo e dos dentes e também demonstram a síndrome de hiper-IgM. Nessa doença, também conhecida como **deficiência de NEMO**, são encontradas mutações no gene que codifica para uma proteína chamada NEMO (também conhecido como IKK γ , uma subunidade da quinase IKK), a qual é um componente essencial da via de sinalização intracelular, levando à ativação do fator de transcrição NF κ B (ver Figura 6.22).

Esse grupo de síndromes de hiper-IgM mostra que mutações nas diferentes etapas da via ativada pela ligação entre o ligante de CD40 das células T e proteína CD40, das células B, resultam em síndromes de imunodeficiência bastante simi-

lares. Esses pacientes mostram uma proteção reduzida contra vários microrganismos, geralmente bactérias piogênicas e micobactérias.

Os pacientes com síndrome de hiper-IgM ligada ao X também têm defeitos na imunidade mediada por células. Eles são suscetíveis às infecções com *P. carinii*, que normalmente é eliminado pelos macrófagos ativados. Essa suscetibilidade parece se dever, em parte, à incapacidade das células T de enviarem um sinal de ativação aos macrófagos infectados pela ligação do CD40 nessas células. Um defeito na ativação das células T poderia também contribuir à profunda imunodeficiência nesses pacientes, já que estudos em camundongos sem o ligante de CD40 têm demonstrado a falha de células T antígeno-específicas de se expandirem em resposta à imunização primária com o antígeno.

Outro tipo de síndrome de hiper-IgM é um defeito intrínseco nas células B causado por mutações no gene que codifica a enzima citidina deaminase induzida por ativação (AID; ver Seção 4-17). Este defeito está associado a uma forma mais moderada de imunodeficiência do que outras formas de síndrome. Os pacientes com a **deficiência AID** mostram uma suscetibilidade aumentada a graves infecções bacterianas, porém não sofrem infecções oportunistas como a causada por *P. carinii*. Nesses pacientes, as células B falham em trocar o isotipo de anticorpo e também apresentam uma hipermutação somática bastante reduzida. A consequência é o acúmulo de células B imaturas em centros germinativos anormais, causando o aumento dos linfonodos e do baço. A AID é expressa somente em células B que foram ativadas para a troca do isotipo ou hipermutação, demonstrando seu papel fundamental nesses dois processos. O grau moderado de imunodeficiência associado à síndrome de hiper-IgM causada pela deficiência de AID em comparação ao associado ao ligante de CD40, CD40, ou deficiência de NEMO, ocorre devido à deficiência de AID causar, somente, a falha de respostas normais de anticorpos, ao passo que a deficiência das últimas proteínas está associada a defeitos na função das células B e T. Outra causa de síndrome de hiper-IgM foi recentemente identificada em um pequeno número de pacientes que têm as funções de mutação hipersomática e AID normais, porém defeitos na troca de isotipo. Essa anormalidade genética ainda não foi definida.

Um quarto exemplo de imunodeficiência predominantemente humoral é a imunodeficiência variável comum (CVID). Nessa síndrome há, em geral, uma deficiência em IgM, IgG e IgA ao mesmo tempo. Alguns casos de CVID são familiares. CVID é uma doença na qual a função, tanto das células T como B, está diminuída, apresentando uma variedade de sintomas. Os pacientes são suscetíveis a infecções recorrentes e apresentam níveis reduzidos de imunoglobulinas séricas com respostas anormais de anticorpos. Condições autoimunes e doenças gastrintestinais também têm sido reportadas em alguns pacientes com CVID. As crianças com CVID são mais suscetíveis que as normais a infecções de orelha média (otite média), podendo desenvolver infecções nas articulações, nos ossos, na pele e nas glândulas paratireoides.

Essa condição não é tão severa como algumas imunodeficiências, e a maioria dos pacientes não são geralmente diagnosticados até a vida adulta. Um número significativo de casos de CVID é uma pequena proporção de casos com deficiência em IgA estão associados a um defeito genético em uma proteína transmembrana chamada de ativador transmembrana (do receptor) similar ao TNF e CAML (TACI). Esse é o receptor para a citocina BAFF, a qual é secretada pelas células dendríticas e provê um sinal coestimulatório e de sobrevivência para a ativação das células B e troca de classe (ver Seção 9-13).

Outro defeito genético que tem sido associado a uma pequena percentagem de pessoas com CVID é uma deficiência na molécula coestimulatória ICOS. Como descrito na Seção 8-14, ICOS é uma molécula coestimulatória induzível, superexpressa nas células T quando essas são ativadas. Os efeitos da deficiência de ICOS têm confirmado seu papel essencial no auxílio dos linfócitos T nos últimos estágios da diferenciação, incluindo troca de classe e formação de células de memória.

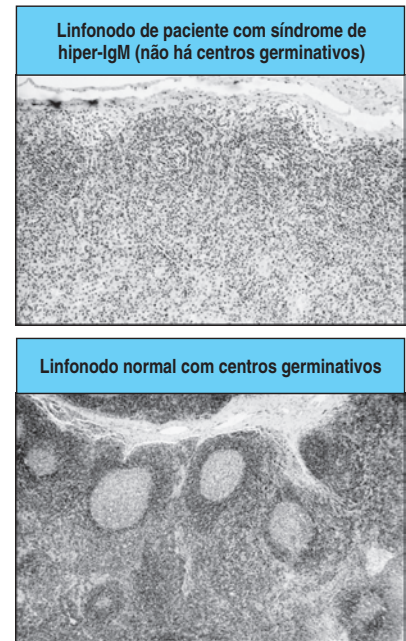


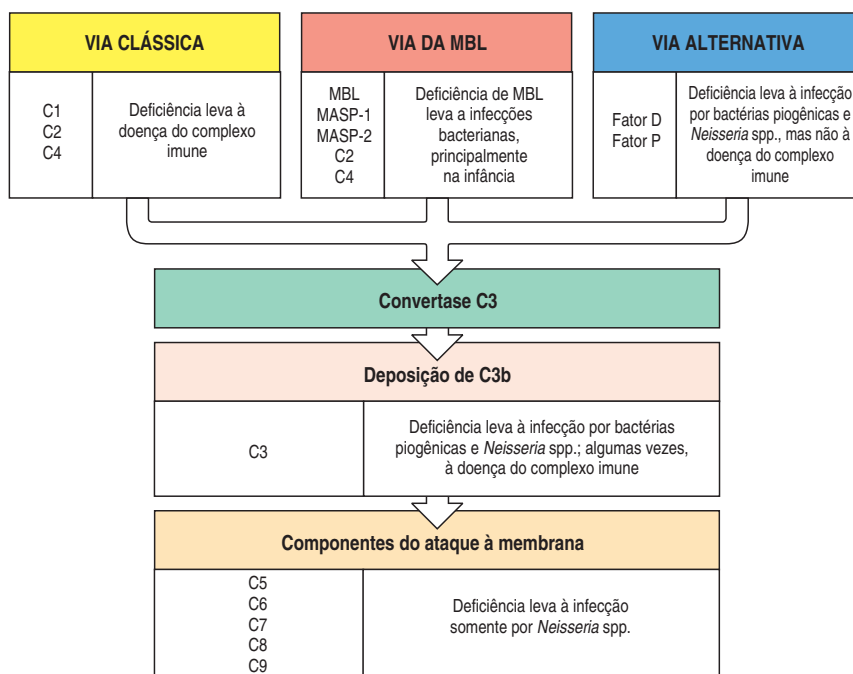
Figura 12.11 Pacientes com a síndrome de hiper-IgM ligada ao X são incapazes de ativar completamente suas células B. Em pacientes portadores da síndrome de hiper-IgM, os tecidos linfoides são destituídos de centros germinativos (quadro superior), diferentemente de um linfonodo normal (quadro inferior). A ativação das células B pelos linfócitos T é necessária tanto para a mudança de isotipo como para a formação dos centros germinativos, onde ocorre extensa proliferação de células B. (Fotografia cortesia de R. Geha e A. Perez-Atayde.)

12-11 Defeitos nos componentes do complemento causam deficiência na função imune humoral

Não surpreende que o espectro das infecções associadas às deficiências do complemento se sobreponha substancialmente àquele observado em pacientes com deficiências na produção de anticorpos (Figura 12.12). Os defeitos na ativação de C3 e na molécula de C3 estão associados a uma ampla variedade de infecções piogênicas, incluindo *S. pneumoniae*, enfatizando o importante papel de C3 como uma opsonina, promovendo a fagocitose de bactéria. Em contraste, defeitos nos componentes do complexo de ataque à membrana do complemento (C5-C9) possuem efeitos mais limitados e resultam, exclusivamente, na suscetibilidade às espécies de *Neisseria*. Isso indica que a defesa do hospedeiro contra essas bactérias, que são capazes de sobrevivência intracelular, é mediada pela lise extracelular realizada pelo complexo de ataque à membrana do complemento. Dados precisos de grandes estudos populacionais no Japão, onde a infecção por *N. meningitidis* é rara, mostram que o risco anual para uma pessoa normal infectar-se com esse organismo é de 1 para cada 2.000.000. Isso se compara com o risco de 1 para cada 200, na mesma população, para um indivíduo com deficiência herdada para uma das proteínas do complexo de ataque à membrana – um aumento de 10.000 vezes no risco. Os componentes iniciais da via clássica do complemento são particularmente importantes para a remoção de complexos imunes e células apoptóticas, que podem causar uma significativa patologia em doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico. Esse aspecto da deficiência herdada do complemento será discutido no Capítulo 14.

Outras doenças são causadas por defeitos em proteínas reguladoras do complemento. Pacientes destituídos do fator de aceleração do decaimento (DAF) e do CD59, que protegem as superfícies celulares do hospedeiro contra a ativação do complemento, destroem suas próprias hemácias. Isso resulta em hemoglobinúria paroxística noturna, como discutido na Seção 2-22. Uma consequência mais notável originada da perda de uma proteína reguladora é observada em pacientes com defeitos do inibidor C1, que causam a síndrome chamada de **edema angioneurótico hereditário**. Assim como a inibição das serino-proteinases C1r e C1s e a regulação da iniciação da ativação da via clássica do complemento, o inibidor C1 inibe duas serino-proteinases que participam da ativação dos sistemas de contato da coagulação sanguínea – o fator XIIa (fator de Hageman ativado) e a calicreína. A deficiência do inibidor de C1 leva a uma

Figura 12.12 Defeitos nos componentes do complemento estão associados à suscetibilidade a certas infecções e ao acúmulo de complexos imunes. Os defeitos nos componentes iniciais da via alternativa e em C3 levam à suscetibilidade a patógenos extracelulares, particularmente bactérias piogênicas. Os defeitos em componentes iniciais da via clássica afetam predominantemente o processamento de complexos imunes e a eliminação de células apoptóticas, levando à doença do complexo imune. A deficiência da lectina ligadora de manose (MBL), a molécula de reconhecimento da via lectina ligadora de manose, está associada a infecções bacterianas, principalmente na infância. Finalmente, os defeitos em componentes de ataque à membrana se associam apenas à suscetibilidade a cepas de *Neisseria*, agente causal da meningite e da gonorreia, implicando que a via efetora é importante, basicamente, na defesa contra esses microrganismos.



falha na regulação das vias de coagulação e de ativação do complemento, que leva à produção excessiva de mediadores vasoativos que causam o acúmulo de líquido nos tecidos (edema) e o inchaço da epiglote, que pode levar à sufocação. Esses mediadores são a bradicinina, produzida por meio da clivagem do quinógeno de alto peso molecular pela calicreína, e a quinina C2, produzida pela atividade de C1s em C2b.

Deficiências na lectina de união à manose (MBL), que inicia a ativação do complemento na imunidade inata (ver Seção 2-12), são relativamente comuns (5% da população). A deficiência MBL pode estar associada a uma imunodeficiência moderada com excesso de infecções bacterianas nos primeiros meses da infância.

12-12 Defeitos de células fagocíticas permitem a disseminação de infecções bacterianas

Deficiências no número de fagócitos ou em sua função podem estar associadas a uma severa imunodeficiência; além disso, uma total ausência de neutrófilos é incompatível com a sobrevivência em um ambiente normal. Há três tipos de imunodeficiências fagocíticas, causadas por genes codificando proteínas que controlam a produção de fagócitos, interação de fagócitos e eliminação de microrganismos pelos fagócitos. Consideraremos um de cada vez. As deficiências herdadas de produção de neutrófilos (**neutropenias**) são classificadas como **neutropenia congênita severa** ou como **neutropenia cíclica**. Na neutropenia congênita severa, que pode ser herdada como um traço dominante ou recessivo, a contagem de neutrófilos ocorre de maneira persistente, extremamente baixa, representando menos de $0,2 \times 10^9$ por litro de sangue (os números normais são de $3-5,5 \times 10^9$ /litro), fazendo com que os pacientes dependam do sucesso do transplante de medula para sobreviver. A neutropenia cíclica é uma doença herdada de forma dominante na qual o número de neutrófilos varia de próximo ao normal a níveis muito baixos ou nenhum, com um tempo aproximado de ciclo de 21 dias. Outras células derivadas da medula óssea – monócitos, plaquetas, linfócitos e reticulócitos – sofrem pequenas variações em número com a mesma periodicidade.

De forma surpreendente, demonstra-se que mutações na elastase neutrofílica humana (*ELA2*) causam a neutropenia cíclica e também causam uma significativa fração da variante dominante da neutropenia congênita severa. As mutações levam à produção de elastases disfuncionais que levam à produção de uma proteína intracelular tóxica que bloqueia a maturação neutrofílica. Mutações heterozigóticas no oncogene *GFII1*, que codificam um repressor da transcrição, têm sido detectadas em três pacientes com neutropenias. O achado surgiu da observação inesperada que camundongos que não têm a proteína *Gfi1* são neutropênicos. Uma análise mais detalhada revelou que a mutação no *Gfi1* de camundongo afeta a expressão de *Ela2*, provendo uma ligação entre esses dois genes em uma via comum de diferenciação celular da série mieloide. Ainda não é compreendido como a elastase mutante causa uma neutropenia com um ciclo de 21 dias e pode exercer efeitos em outros tipos celulares da medula óssea.

A neutropenia intermitente é também uma característica dos pacientes com a **síndrome de Shwachman-Diamond**, outro raro exemplo de imunodeficiência autossômica recessiva. Essa síndrome é caracterizada por anormalidades no esqueleto, insuficiência pancreática exócrina e disfunção da medula óssea. Uma mutação em um gene chamado *SBDS* tem sido identificada em 89% de indivíduos não relacionados com a síndrome de Shwachman-Diamond. *SBDS* é um membro da família de genes envolvidos no processamento do RNA, sugerindo que a síndrome pode ser devida a uma disfunção no metabolismo do RNA essencial para a hematopoiese, a condrogênese (formação de cartilagem) e para o desenvolvimento do pâncreas exócrino.

Os defeitos na migração das células fagocitárias aos sítios extravasculares de infecção podem causar uma grave imunodeficiência. Os leucócitos atingem esses sítios emigrando dos vasos sanguíneos em um processo intensamente regulado (ver Fi-

gura 2.49). O primeiro estágio consiste na aderência dos leucócitos às células endoteliais, por meio da ligação de um tetrassacarídeo fucosilado conhecido como sialil-Lewis^x às selectinas E e P no endotélio. O segundo estágio é a firme aderência dos leucócitos ao endotélio por meio da ligação de integrinas β_2 dos leucócitos, como CD11b:CD18 (Mac-1:CR3), a contrarreceptores nas células endoteliais. O terceiro e último estágio é a transmigração dos leucócitos através do endotélio, ao longo de gradientes de moléculas quimiotáticas originárias do sítio de lesão tecidual.

As deficiências nas moléculas envolvidas em cada um desses estágios podem impedir os neutrófilos e os macrófagos de atingir os sítios de infecção, para ingerir e destruir as bactérias. A redução da adesão no rolamento foi descrita em pacientes com falta de sialil-Lewis^x, causada por uma deficiência em um possível transportador de GDP-fucose, que participa na fucosilação durante a biossíntese de sialil-Lewis^x. Deficiências na subunidade CD18 da integrina leucocitária β_2 , que previnem a migração dos leucócitos aos sítios de infecção devido à falta de forte adesão leucocitária ao endotélio, causam a **deficiência de adesão leucocitária**. Um terceiro defeito genético, que previne a migração de neutrófilos, foi identificado no gene *Rac2*. A proteína Rac2 é um membro da família Rho de GTPases, que regulam a ativação neutrofílica e a função do citoesqueleto. Cada uma dessas deficiências leva a infecções que são resistentes à antibioticoterapia e que persistem apesar de uma resposta imune adaptativa celular e humoral aparentemente efetiva. A neutropenia adquirida associada à quimioterapia, à neoplasia maligna ou à anemia aplástica também está associada a um espectro similar de infecções bacterianas piogênicas graves.

A síndrome de verrugas, hipogamaglobulinemia, infecção e mielocatecsia (**WHIM**) é uma neutropenia rara que recentemente foi relacionada a uma mutação heterozigótica no gene que codifica para a quimiocina CXCR4. Embora a expressão na superfície seja normal, a mutação parece afetar o domínio citoplasmático. CXCR4 é o receptor para a CXCL12 e é expressa pelas células mieloides, células B e células T virgens, assim como neurônios. Há menos células B em circulação que o normal e a condição está associada à hipogamaglobulinemia, embora os pacientes sejam capazes de montar uma resposta imune praticamente normal após a imunização. Os pacientes afetados com essa condição estão predispostos a infecções crônicas com o vírus do papiloma, evidenciado pela grande quantidade de verrugas de pele e colo do útero.

A maioria dos outros defeitos nas células fagocitárias afetam sua capacidade de matar as bactérias intracelulares ou extracelulares ingeridas (Figura 12.13). Os pacientes com **doença granulomatosa crônica** são altamente suscetíveis a infecções causadas por bactérias e fungos que formam granulomas como resultado da dificuldade de matar as bactérias ingeridas pelos fagócitos (ver Figura 8.44). O defeito nesse caso é na produção de espécies reativas do oxigênio (ROS) como o ânion superóxido (ver Seção 2-4). A descoberta do defeito molecular nessa doença fortaleceu a ideia de que elas matam as bactérias diretamente, porém essa noção tem sido questionada desde a descoberta de que ROS não é suficiente para matar os microrganismo-alvo.

Figura 12.13 Os defeitos nas células fagocíticas estão associados à persistência da infecção bacteriana. Os defeitos nas integrinas leucocitárias com uma subunidade β_2 comum (CD18) ou defeitos no ligante da selectina, sialil-Lewis^x, impedem a adesão da célula fagocitária e sua migração aos locais de infecção (deficiência de adesão de leucócitos). A queima respiratória está defeituosa na doença granulomatosa crônica, na deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) e na deficiência de mieloperoxidase. Na doença granulomatosa crônica, as infecções persistem devido a uma ativação macrofágica deficiente, levando ao estímulo crônico das células T CD4 e, consequentemente, aos granulomas. A fusão vesicular nos fagócitos está defeituosa na síndrome de Chediak-Higashi. Essas doenças ilustram o papel crítico dos fagócitos na lise e na remoção das bactérias piogênicas.

Tipo do defeito/nome da síndrome	Infecções associadas ou outras doenças
Deficiência de adesão de leucócitos	Infecções bacterianas piogênicas generalizadas
Doença granulomatosa crônica	Infecção intra e extracelular, granulomas
Deficiência de G6PD	Queima respiratória defeituosa, infecção crônica
Deficiência de mieloperoxidase	Morte celular defeituosa, infecção crônica
Síndrome de Chediak-Higashi	Infecção intra e extracelular, granulomas

Acredita-se agora que ROS causa um influxo de íons K^+ à vacúola fagocítica, aumentando o pH acima do nível ótimo para a ação de peptídeos e proteínas microbicidas, que são os agentes-chave na eliminação do microrganismo invasor.

Diversos defeitos genéticos diferentes, que afetam qualquer uma das quatro proteínas constituintes do sistema NADPH oxidase expressa em neutrófilos e monócitos (ver Seção 2-4), podem causar doença granulomatosa crônica. Pacientes com a doença apresentam infecções bacterianas crônicas, que, em alguns casos, conduzem à formação de granulomas. Deficiências nas enzimas glicose-6-fosfato desidrogenase e mieloperoxidase também prejudicam a morte intracelular e conduzem a um fenótipo semelhante, embora menos severo. Finalmente, na **síndrome de Chediak-Higashi** – uma síndrome complexa caracterizada por albinismo parcial, função plaquetária anormal e imunodeficiência severa –, um defeito em uma proteína chamada CSH1, envolvida na formação de vesículas intracelulares e tráfego, produz uma falha na fusão apropriada dos lisossomos com os fagossomos. Nesses pacientes, os fagócitos possuem grânulos aumentados e capacidade prejudicada em induzir a lise intracelular. Esse defeito também prejudica a via geral de secreção, e as consequências são descritas na Seção 12-19.

12-13 Defeitos na diferenciação de células T resultam em imunodeficiências combinadas severas

Embora os pacientes com defeitos de células B possam enfrentar muitos patógenos, os pacientes com defeitos no desenvolvimento de células T são altamente suscetíveis a uma ampla variedade de agentes infecciosos. Isso demonstra o papel central das células T na diferenciação e na maturação da resposta imune adaptativa a, praticamente, todos os antígenos. Como esses pacientes não efetuam nem as respostas de anticorpos dependentes de células T específicas, nem as respostas imunes mediadas por células, não desenvolvendo assim memória imunológica, eles são denominados portadores de **imunodeficiência combinada severa (SCID)**.

Diversos defeitos genéticos podem levar ao fenótipo SCID. Um denominador comum a todas as crianças com SCID é que as células T falham no desenvolvimento, geralmente associado a uma diferenciação defeituosa das células B e em alguns tipos de deficiências genéticas nas células NK. As crianças afetadas sofrem de infecções oportunistas, como adenovírus, vírus Epstein-Barr, *Candida albicans* e *P. carinii*, e normalmente morrem no primeiro ano de vida, a menos que recebam anticorpos e um transplante de medula óssea. A Figura 12.14 mostra as principais causas de SCID.

A **SCID ligada ao X (XSCID)** é a forma mais comum de SCID e às vezes é conhecida como “doença do menino bolha”, após um menino bolha, que viveu em uma bolha estéril por mais de uma década, morrer após um transplante de medula óssea sem sucesso. Os pacientes com XSCID têm uma mutação no gene da cadeia comum (γ_c) do receptor da interleucina-2 (IL-2R). Diversos receptores de citocinas, incluindo os receptores para as IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 e IL-21, compartilham uma γ_c e, portanto, todos são defeituosos nesse tipo de SCID. Como resultado desse defeito genético, as células T e as células NK falham no desenvolvimento normal, ao passo que os números de células B, mas não a sua função, são normais. Um tipo de SCID clínico e imunologicamente indistinguível está associado a uma mutação que inativa uma das proteínas na via de sinalização desde o γ_c e outros receptores de citocinas, a quinase Jak3 (ver Seção 6-23). Essa mutação causa o desenvolvimento anormal de células T e NK, porém o desenvolvimento de células B não é afetado.

Outras imunodeficiências, tanto de humanos como de camundongos, têm esclarecido alguns dos papéis de citocinas individuais e seus receptores no desenvolvimento de células T e células NK. Por exemplo, foi reportado uma criança com SCID que não apresentava células NK e células T, porém tinha os genes γ_c e quinase Jak3 normais. Acredita-se que tivesse uma deficiência na cadeia comum β , β_c , compartilhada pelos receptores IL-2 e IL-15. Essa única criança e camundongos

Figura 12.14 Síndromes de imunodeficiência severa combinada. As causas conhecidas de síndromes de imunodeficiência severa combinada (SCID) em humanos e camundongos estão listadas. O gene defeituoso, o processo celular afetado e os fenótipos de células T, B e NK são mostrados. ADA, deaminase adenosina.

Doença	Defeito genético	Mecanismo afetado	Fenótipo	
			Humano	Camundongo
XSCID	Cadeia γ do receptor da IL-2	Sinalização de citocinas	T ⁺ B ⁻ NK ⁻	T ⁺ B ⁻ NK ⁻
	JAK3	Sinalização de citocinas	T ⁺ B ⁻ NK ⁻	T ⁺ B ⁻ NK ⁻
	Receptor de IL-7	Sinalização de citocinas	T ⁺ B ⁻ NK ⁺	T ⁺ B ⁻ NK ⁺
Deficiência de RAG Síndrome de Omenn	RAG1	Recombinação do receptor do antígeno	T ⁺ B ⁻ NK ⁺	T ⁺ B ⁻ NK ⁺
	RAG2	Recombinação do receptor do antígeno	T ⁺ B ⁻ NK ⁺	T ⁺ B ⁻ NK ⁺
	Artemis	Recombinação do receptor do antígeno	T ⁺ B ⁻ NK ⁺	T ⁺ B ⁻ NK ⁺
Deficiência ADA	ADA	Metabolismo	T ⁺ B ⁻ NK ⁻	T ⁺ B ⁻ NK ⁺

com mutações específicas no gene da cadeia β definem um papel fundamental para a IL-15 como fator de desenvolvimento para as células NK, assim como um papel para a IL-15 na maturação das células T e tráfego. Os camundongos com mutações pontuais na IL-15 ou na cadeia α de seu receptor não apresentam células NK, e o desenvolvimento é relativamente normal nas células T, porém mostram uma capacidade reduzida de *homing* a tecidos linfoides periféricos e uma redução dos números de células T CD8 positivas.

Os humanos com uma deficiência na cadeia α do receptor da IL-7 não têm células T, mas têm níveis normais de células NK, ilustrando que a sinalização através da IL-7 é essencial ao desenvolvimento das células T, mas não das células NK. Em humanos e camundongos que apresentam uma produção defeituosa de IL-2 após estímulo do receptor, o desenvolvimento das células T é normal. Os efeitos mais limitados de defeitos de citocinas individuais estão em contraste aos defeitos globais de desenvolvimento de células T e NK em pacientes com SCID.

Como em todas as deficiências de células T severas, os pacientes com XSCID não fazem respostas de anticorpos efetivas contra a maioria dos antígenos, embora as células B pareçam normais. Como o defeito genético é no cromossoma X, pode-se determinar se a falta de função das células B é somente consequência da falta de auxílio de célula T pelo exame da inativação do cromossoma B em células B de portadores não-afetados (ver Seção 12-9). A maioria, mas não todas, células B virgens que expressam IgM de fêmeas portadoras de XSCID têm inativado o cromossoma X defeituoso, em vez do normal, mostrando que o desenvolvimento das células B é afetado, mas não dependente totalmente, da cadeia γ_c . As células B maduras de memória que sofreram troca de classe têm inativado o cromossoma X defeituoso quase sem exceção. Isso também deve refletir o fato de que a cadeia γ_c é também parte dos receptores IL-4 e IL-21. Portanto, as células B que não apresentam essa cadeia terão defeitos nos receptores IL-4 e IL-21 e não vão proliferar em uma resposta de anticorpos dependente de células T (ver Seção 9-4).

Uma segunda forma de SCID autossômica herdada é devido à **deficiência de adenosina deaminase (ADA)** e à **deficiência de purina nucleotídeo fosforilase (PNP)**. Esses defeitos enzimáticos afetam a degradação de purinas e ambas resultam em um acúmulo de metabólitos de nucleotídeos que são especialmente tóxicos para as células T em desenvolvimento. As células B desses pacientes também são comprometidas, mais em relação à ADA do que à deficiência na PNP.

12-14 Defeitos no rearranjo do gene do receptor do antígeno resultam em SCID

Um terceiro grupo de defeitos que levam à SCID inclui aquele que causa falhas de rearranjo do DNA em linfócitos em desenvolvimento. Por exemplo, os defeitos nos genes *RAG-1* ou *RAG-2* resultam na parada do desenvolvimento linfocitário, devido a uma falha no rearranjo dos genes dos receptores de antígenos. Assim, existe uma ausência completa de células T e B em camundongos com defeitos produzidos por engenharia genética nos genes *RAG*, e em pacientes com formas autossômicas herdadas de SCID, que não possuem uma proteína RAG funcional. Entretanto, existem outras crianças com mutações nos genes *RAG-1* ou *RAG-2* que fazem uma pequena quantidade da proteína RAG, permitindo uma pequena atividade de recombinação V(D)J. Eles sofrem de uma doença severa e distinta conhecida como **síndrome de Omenn**, na qual, além da suscetibilidade aumentada às múltiplas infecções oportunistas, existem também características clínicas muito semelhantes à doença enxerto-*versus*-hospedeiro (ver Seção 14-35), como eritemas, eosinofilia, diarreia e inchaço dos linfonodos. Essas crianças apresentam números normais ou elevados de células T ativadas. Uma possível explicação para esse fenótipo é que níveis muito baixos da atividade RAG levam a uma limitada recombinação de genes de receptores de células T. Contudo, as células B não são encontradas, sugerindo que as células B possuem necessidades mais restritas para a atividade RAG. As células T produzidas nos pacientes com a síndrome de Omenn mostram um repertório anormal de receptores altamente restrito, tanto no timo quanto na periferia, onde esses sofreram expansão clonal e ativação. As características clínicas sugerem fortemente que essas células T periféricas são autorreativas e responsáveis pelo fenótipo de enxerto-*versus*-hospedeiro.

Outro grupo de pacientes com SCID autossômica apresenta um fenótipo muito similar a uma linhagem de camundongos mutantes denominada *scid*; os camundongos *scid* sofrem de uma sensibilidade anormal à radiação ionizante, bem como são portadores de SCID. Eles produzem muito poucas células B e T maduras, pois há uma falha no rearranjo do DNA em seus linfócitos em desenvolvimento; somente raras junções VJ ou VDJ são observadas, e a maioria dessas tem características anormais. Demonstrou-se que o defeito subjacente ocorre na enzima proteína-quinase dependente de DNA (DNA-PK_{CS}), envolvida no processo de rearranjo do gene do receptor de antígeno (ver Seção 4-5). Uma mutação diferente encontrada em alguns indivíduos com SCID ocorre na proteína Artemis, que age na mesma via à DNA-PK_{CS}. Artemis é uma exonuclease que forma um complexo com a DNA-PK_{CS}, sendo também ativada por essa. O papel normal do complexo Artemis:DNA-PK_{CS} é abrir as estruturas em forma de grampo, para permitir a formação das junções VDJ e completar o processo de recombinação.

Outros defeitos em enzimas envolvidas no reparo do DNA e na recombinação estão associados a uma combinação de imunodeficiência, sensibilidade aumentada aos efeitos lesivos das radiações ionizantes e desenvolvimento de câncer. Um exemplo é a **síndrome de Bloom**, uma doença causada por mutações em uma helicase do DNA, enzima que desenrola DNA fita dupla. Outro é a **ataxia telangiectasia (AT)**, em que o defeito subjacente está em uma proteína chamada de ATM (mutação ataxia telangiectasia), que contém um domínio quinase possivelmente envolvido na sinalização intracelular em resposta à lesão do DNA. A enzima DNA ligase IV, que une o DNA na junção V(D)J (ver Seção 4-5), não está presente em um pequeno grupo de pacientes com uma síndrome similar à ataxia telangiectasia, no qual ambas, a recombinação V(D)J e a troca de classe, estão prejudicadas. A DNA ligase IV é um componente da via de ligação de extremidades não-homólogas do reparo do DNA e junção de quebras do DNA em vários processos de reparo. Um mecanismo de reparo defeituoso também causa uma suscetibilidade aumentada ao câncer em tecidos linfoides e outros.

12-15 Defeitos na sinalização de células T e receptores de antígenos podem causar imunodeficiência severa

Diversos defeitos gênicos que interferem na sinalização por meio de receptores de células T, afetando a ativação de células T necessárias a uma resposta imune adaptativa, têm sido descritos. Pacientes que não possuem cadeias CD3 γ apresentam baixos níveis de receptores de superfície de células T e respostas de células T defeituosas. Pacientes que produzem baixos níveis de cadeias CD3 γ mutantes também são deficientes na ativação das células T. Embora não sejam estritamente classificáveis como SCID, os pacientes que produzem uma forma defeituosa da proteína citosólica tirosina quinase ZAP-70, que transmite sinais do receptor de célula T (ver Seção 6-11), foram descritos. Suas células T CD4 emergem do timo em números normais, ao passo que as células T CD8 estão ausentes. No entanto, as células T CD4 que amadurecem falham em responder aos estímulos que normalmente as ativam por meio do receptor de células T, e, assim, os pacientes são muito imunodeficientes. Outro defeito na sinalização de linfócitos, que leva a uma séria imunodeficiência, é causado por mutações na tirosina fosfatase, CD45. Humanos e camundongos que possuem deficiência em CD45 apresentam, de forma grave, números reduzidos de células T periféricas e maturação anormal de células B.

A **síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)** é uma doença que trouxe novos conhecimentos sobre a base molecular da sinalização e a formação da sinapse imune entre diversas células do sistema imune. A doença afeta as plaquetas e foi inicialmente descrita como um distúrbio da coagulação sanguínea, mas também está associada a uma imunodeficiência devida à função alterada das células T, levando ao número reduzido de células T, à citotoxicidade reduzida de células NK e a uma falha na resposta humoral às bactérias encapsuladas. A WAS é causada por um gene defeituoso no cromossoma X, codificando uma proteína denominada proteína WAS (WASP). A WASP é expressa em todas as linhagens celulares hematopoiéticas e, provavelmente, é um regulador-chave do desenvolvimento e da função de linfócitos e de plaquetas, que funciona através de seus efeitos no citoesqueleto de actina, o qual é crítico para a formação da sinapse imune e a polarização das células T efetoras (ver Seção 8-22). Tem sido sugerido que a WASP é requerida para a função supressora de células T_{reg} naturais. WASP tem um papel fundamental na transdução de sinais e na organização do citoesqueleto, já que ativa o complexo Arp2/3, o qual é essencial para iniciar a polimerização de actina. Nos pacientes portadores de WAS e em camundongos cujo gene WASP foi nocauteado, as células T falham em responder normalmente a mitógenos ou à ligação cruzada de receptores de superfície. Várias vias de sinalização começando a partir do receptor das células T ativam WASP. Uma via envolve a proteína de sequestro SLP-76, que serve como sítio de união para uma proteína adaptadora, Nck, que se une a WASP. WASP também pode ser ativada por proteínas de união ao GTP-pequenas, como Cdc42 e Rac1, que podem ser ativados via sinalização do receptor T através da proteína adaptadora Vav.

12-16 Defeitos na função do timo que bloqueiam o desenvolvimento das células T resultam em imunodeficiências combinadas severas

Uma desordem de desenvolvimento tímico, associada à SCID e à ausência de expressão de cabelo corporal, é conhecida há muitos anos em camundongos; a linhagem mutante é denominada **nude** (ver Seção 7-7). Um pequeno número de crianças foi descrito com o mesmo fenótipo. Tanto em camundongos como em humanos, essa síndrome é causada por mutações em um gene chamado de *FOXN1* (também conhecido como *WHN*), que está no cromossoma 17 em humanos e codifica para um fator de transcrição normalmente expresso no tecido epitelial e no timo. *FOXN1* é necessário à diferenciação do epitélio tímico de um timo funcional. Em pacientes com uma mutação em *FOXN1*, a falta de função tímica prevê o desenvolvimento do timo dependente de linfócitos T. Em muitos casos, o desenvolvimento de células B é normal em indivíduos com a mutação, porém a resposta a todos os patógenos está profundamente prejudicada pela falta de células T.

A **síndrome de DiGeorge** é outra doença onde o epitélio tímico falha em se desenvolver normalmente, resultando em SCID. A anormalidade genética que causa essa complexa desordem do desenvolvimento é uma deleção no cromossoma 22. A deleção varia entre 1,5 e 5 megabases em extensão, com a menor deleção, que causa a síndrome, contendo aproximadamente 24 genes. O gene relevante dentro desse intervalo é o *TBX1*, que codifica um fator de transcrição, o T-box 1. A síndrome de DiGeorge é causada pela deleção de uma cópia única desse gene. Sem o ambiente indutivo apropriado, as células T não podem amadurecer, e tanto a produção de anticorpos dependente de células T quanto a imunidade mediada por células estão ausentes. Os pacientes com essa síndrome possuem níveis normais de imunoglobulina sérica e ausência ou desenvolvimento incompleto do timo e paratireoide, com graus variáveis de imunodeficiência das células T.

Defeitos na expressão das moléculas de MHC podem levar à imunodeficiência severa como resultado dos efeitos da seleção positiva das células T no timo. Indivíduos com a **síndrome do linfócito nu** não expressam todas as moléculas do MHC de classe II em suas células. Como o timo, também não apresenta moléculas do MHC de classe II, as células T CD4 não podem ser selecionadas positivamente e, portanto, poucas se desenvolvem. As células apresentadoras de antígeno desses indivíduos também não possuem moléculas do MHC de classe II, e, assim, as poucas células T CD4 que se desenvolvem não podem ser estimuladas pelo antígeno. A expressão do MHC de classe I é normal, e as células T CD8 se desenvolvem normalmente. Porém, essas pessoas sofrem de imunodeficiência combinada severa, ilustrando a importância central das células T CD4 na imunidade adaptativa contra a maioria dos patógenos.

A síndrome não é causada por mutações nos genes MHC em si, mas por mutações em um dos vários genes que codificam proteínas reguladoras que são necessárias à ativação transcricional dos promotores do MHC de classe II. Quatro defeitos genéticos complementares (conhecidos como grupos A, B, C e D) foram definidos em pacientes que não expressam moléculas do MHC de classe II, o que implica que ao menos quatro genes diferentes são necessários à expressão normal do gene do MHC de classe II. Têm sido identificados genes correspondentes a cada grupo de complementação: um deles, o *transativador do MHC de classe II (CIITA)*, é o gene mutado no grupo A, e os genes *RFXANK*, *RFX5* e *RFXAP*, mutados nos grupos B, C e D, respectivamente. As últimas três proteínas codificam componentes de um complexo multimérico, o RFX, envolvido no controle da transcrição. RFX se liga a uma sequência de DNA chamada de X-box, presente no promotor de todos os genes do MHC de classe II.

Uma imunodeficiência mais limitada, associada a infecções respiratórias bacterianas crônicas e ulceração da pele com vasculite, foi observada em um pequeno número de pacientes que demonstrava ausência quase completa de moléculas de superfície celular do MHC de classe I, uma condição que foi chamada de **deficiência de MHC de classe I**. Os indivíduos afetados têm níveis normais de mRNA codificando moléculas do MHC de classe I e produção normal de proteínas do MHC de classe I, porém muito pouco dessas proteínas atingem a superfície celular. Esse defeito é similar ao encontrado nas células *TAP* mutantes mencionadas na Seção 5-2, e, mutações nos genes *TAP1* ou *TAP2*, que codificam as duas subunidades do transportador de peptídeos, têm sido encontrados em pacientes afetados com a deficiência de MHC de classe I. Por analogia com a deficiência do MHC de classe II, a ausência de moléculas do MHC de classe I na superfície das células do timo leva à ausência de células T CD8 que expressam o receptor de célula T $\alpha:\beta$; contudo, esses pacientes possuem células T CD8 $\gamma:\delta$, cujo desenvolvimento é independente do timo. As pessoas com a deficiência do MHC de classe I não são anormalmente suscetíveis às infecções virais, dada a função essencial da apresentação via MHC de classe I e células T CD8 $\alpha:\beta$ citotóxicas no controle das infecções virais. Contudo, há evidência para vias independentes de TAP para a apresentação de certos peptídeos pelas moléculas do MHC de classe I. O fenótipo clínico dos pacientes deficientes em TAP1 e TAP2 ilustra que essas vias podem ser suficientes para permitir o controle de infecções virais.

12-17 As vias normais para a defesa do hospedeiro contra bactérias intracelulares são ilustradas por deficiências genéticas de IFN- γ e IL-12 e de seus receptores

Um pequeno número de famílias foi identificado com muitos indivíduos que sofrem de ataques persistentes, eventualmente fatais, por patógenos intracelulares, especialmente de micobactérias e de salmonelas. Tipicamente, esses pacientes sofrem de infecções por linhagens ubíquas, ambientais de micobactérias não-tuberculoideas, como o *Mycobacterium avium*. Eles também podem desenvolver infecção disseminada após a vacinação com o bacilo *Mycobacterium bovis* Calmette-Guérin (BCG), a linhagem de *M. bovis* usada como vacina viva contra *M. tuberculosis*. As bases moleculares da suscetibilidade a essas infecções são mutações que inativam a função de qualquer uma das seguintes proteínas: IL-12, o receptor de IL-12, ou o receptor para interferon (IFN)- γ e suas vias de sinalização. Têm sido encontradas mutações na subunidade p40 de IL-12, na cadeia β_1 do receptor de IL-12 e nas duas subunidades (R1 e R2) do receptor para IFN- γ . p40 está presente na IL-12 e IL-23 e, portanto, a sua deficiência pode causar deficiência em IL-12 e IL-23. Um mutante de STAT1, uma proteína intracelular da via de sinalização nuclear que é ativada após a ligação do receptor de IFN- γ , também está associado, em humanos, a uma suscetibilidade aumentada a infecções micobacterianas. Uma suscetibilidade similar à infecção com bactérias intracelulares é verificada em camundongos nos quais foram induzidas mutações nesses mesmos genes, assim como em camundongos deficientes no fator de necrose tumoral (TNF)- α ou no gene da proteína p55 do receptor de TNF. A razão pela qual a tuberculose não é mais frequente nesses pacientes com esses defeitos, especialmente *M. tuberculosis*, que é mais virulenta que *M. avium* e *M. bovis*, ainda não está claro.

As micobactérias e as salmonelas infectam as células dendríticas e os macrófagos, onde elas se reproduzem e se multiplicam. Ao mesmo tempo, elas induzem uma resposta imune que envolve diversas etapas e eventualmente controla a infecção com o auxílio das células T CD4. Primeiro, para poder infectar as células, as lipoproteínas e os peptídeoglicanos da superfície das bactérias se ligam a receptores nos macrófagos e nas células dendríticas. Esses receptores incluem os receptores da família Toll (TLR) (ver Seção 2-7), particularmente TLR-2, e o receptor de manose, e sua ligação estimula a produção de óxido nítrico (NO) dentro das células, que é tóxico para as bactérias. A sinalização através desses TLRs também estimula a liberação de IL-12, que, por sua vez, estimula as células NK à secreção de IFN- γ e TNF- α pelas células T CD4. Essas citocinas ativam e recrutam mais células fagocitárias mononucleares para o local da infecção, resultando na formação de granulomas (ver Seção 8-33).

A função crucial do IFN- γ na ativação de macrófagos para destruir bactérias intracelulares é ilustrada em pacientes que apresentam uma falha no controle da infecção, pois são geneticamente deficientes em uma das duas subunidades desse receptor. Na total ausência de expressão do receptor de IFN- γ , a formação de granulomas é reduzida, demonstrando um papel para esse receptor no desenvolvimento destes. Em contraste, se a mutação responsável está associada à presença de baixos níveis do receptor funcional, os granulomas se formam, porém os macrófagos dentro dos granulomas não estarão suficientemente ativados para controlar a divisão e a dispersão das micobactérias. É importante considerar que essa cascata de reações de citocinas está ocorrendo no contexto de interações cognatas entre as células T CD4 antígeno-específicas e os macrófagos e as células dendríticas, que abrigam as bactérias intracelulares. A ligação do receptor de célula T e a coestimulação do fagócito realizada, por exemplo, pela interação de CD40-ligante CD40, enviam sinais que auxiliam na ativação de fagócitos infectados, a fim de causar a morte da bactéria intracelular.

Infecções por micobactéria têm sido reportadas em vários pacientes com a deficiência de NEMO (ver Seção 12-10). Isso leva a uma ativação alterada de NF- κ B e, portanto, afeta as respostas celulares, incluindo os ligantes TLR e TNF- α , que estimulam essa via de sinalização. A conclusão a ser inferida dessas doenças é de

que as vias controladas pelos TLRs e NF κ B parecem ser importantes na resposta imune contra uma variedade de patógenos não-relacionados, ao passo que a via IL-12/IL-23/IFN- γ é especialmente importante para a imunidade contra micobactéria e salmonela, mas não para outros patógenos.

12-18 A síndrome linfoproliferativa ligada ao X está associada à infecção fatal pelo vírus Epstein-Barr e ao desenvolvimento de linfomas

O vírus Epstein-Barr (EBV), apresentado inicialmente neste capítulo (ver Seção 12-2) pode transformar os linfócitos B e é utilizado como uma técnica para imortalizar clones de células B em laboratório. A transformação não acontece normalmente *in vivo*, no homem, pois a infecção por EBV é ativamente controlada e mantida em um estado latente por células T citotóxicas com especificidade para as células B que expressam antígenos do EBV. Na presença de imunodeficiência de células T, esse mecanismo de controle pode desaparecer, e um linfoma potencialmente letal de células B pode desenvolver-se. Uma das situações em que isso ocorre é na rara imunodeficiência conhecida como **síndrome linfoproliferativa ligada ao X**, que resulta de mutações em um gene chamado 1A que contém o domínio SH2 (*SH2D1A*). Esse gene codifica uma proteína denominada SAP (um acrônimo para a proteína SLAM-associada; o próprio SLAM é um acrônimo para a sinalização da molécula de ativação de linfócitos). Meninos com deficiência em SAP desenvolvem pronunciadas infecções por EBV durante a infância e, algumas vezes, linfomas. A infecção por EBV, nessa condição, é geralmente fatal e está associada à necrose do fígado. Dessa forma, a proteína SAP deve exercer uma função importante e não-redundante no controle normal da infecção por EBV.

A função de SAP é parcialmente conhecida. O domínio SH2 da proteína interage com as caudas citoplasmáticas de dois receptores transmembranas, SLAM e 2B4 (estruturalmente homólogos) e com a molécula de adesão CD2 das células T. SLAM é expresso em células T ativadas, ao passo que 2B4 é encontrado em células T, B e NK. Uma das atividades de SAP é permitir o recrutamento de uma tirosina quinase FynT para esses receptores. Isso ativa uma cascata de sinalização intracelular que inibe a produção de IFN- γ após a ligação do receptor de célula T, não afetando a produção de IL-2. Na ausência de SAP, as células T produzem quantidades aumentadas de IFN- γ , e isso poderia levar a uma inclinação a respostas imunes T_H1. Meninos com síndrome linfoproliferativa ligada ao X produzem muito mais IFN- γ do que o normal em resposta à infecção primária por EBV.

Existem duas hipóteses para explicar a patogênese da infecção fatal por EBV verificada em crianças com defeitos em SAP. A primeira envolve a falha de células T em matar células B que expressam antígenos a partir da multiplicação do EBV, permitindo uma infecção descontrolada. A segunda hipótese envolve a resposta anormal de citocinas de células T apresentadas com peptídeos do EBV por células B infectadas, causando uma grave lesão inflamatória por mecanismos que discutiremos na seguinte seção. Alguns casos de linfoma em jovens meninos foram associados com mutações no gene *SH2D1A*, na ausência de qualquer evidência de infecção por EBV. Isso levanta a possibilidade de que o gene *SH2D1A* pode ser, ao mesmo tempo, um gene supressor tumoral e que controla um vírus que contribui para a formação de tumor. Como EBV persiste nas células de memória (ver Seção 12-2), a depleção de células B tem sido utilizada com sucesso para tratar pacientes que tem uma infecção por EBV.

12-19 Anormalidades genéticas na via de secreção citotóxica de linfócitos causam linfoproliferação descontrolada e resposta inflamatória às infecções virais

Um pequeno grupo de imunodeficiências hereditárias também afeta a pigmentação da pele, causando albinismo. A relação entre esses dois fenótipos, aparentemente não-relacionados, é um defeito na secreção regulada dos lisossomos.

Diversos tipos celulares derivados da medula óssea, incluindo linfócitos, granulócitos e mastócitos, têm, em comum, a propriedade de secreção regulada dos lisossomos. Em resposta a um estímulo específico, essas células realizam a exocitose de lisossomos de secreção especializados, que contêm coleções especializadas de proteínas. Proeminente entre os tipos celulares que demonstram uma secreção regulada de lisossomos de secreção são os melanócitos, as células pigmentadoras da pele. O conteúdo dos lisossomos de secreção difere de acordo com o tipo celular. Nos melanócitos, a melanina é o principal componente, enquanto que nos linfócitos T citotóxicos, os lisossomos de secreção contêm as proteínas citolíticas perforina, granzulina e granzimas (ver Seção 8-28). Apesar de o conteúdo dos grânulos diferir entre os tipos celulares, isso não ocorre para os mecanismos fundamentais de secreção, explicando como as doenças hereditárias que afetam a secreção regulada podem causar a combinação de albinismo e imunodeficiência.

Aprendemos na Seção 12-18 que a síndrome linfoproliferativa ligada ao X está associada a uma inflamação descontrolada em resposta à infecção causada pelo EBV. Essa observação é bastante similar a um grupo de doenças que causa uma síndrome conhecida como **síndrome hemofagocítica**, em que ocorre uma expansão descontrolada de linfócitos CD8-positivos, que está associada à ativação de macrófagos. As manifestações clínicas dessa doença são devidas à resposta inflamatória causada pela liberação aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ , TNF, IL-6, IL-10 e fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF). Esses mediadores são secretados por linfócitos T ativados e macrófagos que infiltram todos os tecidos, causando necrose no tecido e falha do órgão. Os macrófagos ativados fagocitam células sanguíneas, incluindo eritrócitos e leucócitos, o que confere à síndrome o nome. Algumas dessas síndromes hemofagocíticas são herdadas e podem ser classificadas em dois tipos, de acordo com a natureza do defeito gênico. No primeiro tipo, os efeitos da mutação estão restritos a linfócitos ou outras células do sistema imune, pois a proteína mutada está localizada dentro de grânulos de células NK e linfócitos citotóxicos. No segundo tipo, a anormalidade genética está localizada na via secretora dos lisossomos, afetando, nesses casos, todos os tipos celulares que usam essa via; nesses casos, pode acontecer o albinismo.

Uma desagradável doença chamada **linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (FHL)** é causada por uma deficiência hereditária da proteína citotóxica perforina. Esse é um exemplo de um distúrbio linfócito-específico, em que células T CD8-positivas policlonais sofrem acúmulo em órgãos linfoides e outros, associado a macrófagos hemofagocíticos ativados. A inflamação progressiva é fatal, a não ser quando reduzida por meio de terapia imunossupressora. Quando camundongos deficientes em perforina foram desenvolvidos, nenhum fenótipo espontâneo foi observado. Entretanto, se os camundongos forem infectados com o vírus da coriomeningite linfocítica (LCV) ou outros vírus, uma doença semelhante à FHL humana desenvolve-se, dirigida por uma resposta de células T vírus-específica descontrolada. Essa rara síndrome demonstra claramente que os linfócitos CD8-positivos devem exercer um papel na limitação de respostas imunes de células T, por exemplo, em resposta à infecção viral, por mecanismos citotóxicos dependentes de perforina. Quando ocorre uma falha nesse mecanismo, células T ativadas descontroladas matam seu hospedeiro.

Exemplos de doenças hereditárias que afetam a via secretora de lisossomos de secreção são a síndrome de Chediak-Higashi, causada por mutações na proteína CHS1 que regula o tráfego lisossomal, e a **síndrome de Griscelli**, causada por mutações em uma pequena GTPase, a Rab27a, que controla o movimento de vesículas dentro das células. Mais dois tipos na síndrome de Griscelli têm sido identificados, nos quais os pacientes têm somente mudanças pigmentárias e não deficiências imunológicas. Na síndrome de Chediak-Higashi, ocorre o acúmulo de lisossomos gigantes anormais em melanócitos, neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas. O cabelo tipicamente apresenta uma coloração prata metálico, a visão é reduzida, em virtude de anormalidades em células pigmentadoras da retina, e também ocorre um sangramento aumentado devido à disfunção plaquetária. Em relação ao sistema imune, crianças com essa síndrome sofrem de graves infec-

ções recorrentes em virtude da falha funcional de células T, neutrófilos e células NK. Após alguns anos, ocorre o desenvolvimento de linfo-histiocitose hemofagocítica, com consequências fatais, caso não tratada. Os antibióticos são necessários ao tratamento e à prevenção de infecções, além da imunossupressão no combate à inflamação descontrolada; somente o transplante de medula óssea oferece um suporte real a pacientes com a doença de Chediak-Higashi.

12-20 O transplante de medula óssea ou a terapia gênica podem ser úteis na correção dos defeitos genéticos

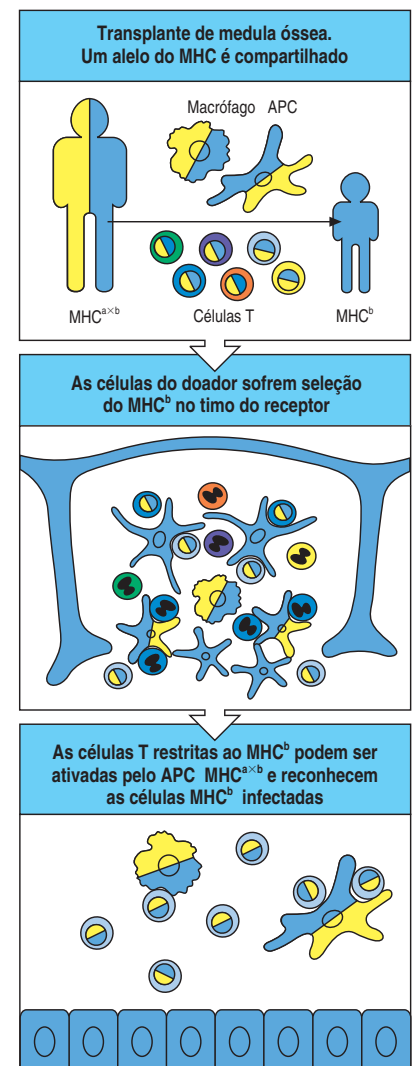
Frequentemente, é possível corrigir os defeitos no desenvolvimento linfocitário que levam ao fenótipo SCID por meio da substituição dos componentes defeituosos, geralmente por transplante de medula óssea. As maiores dificuldades nessas terapias resultam do polimorfismo do MHC. Para ser útil, o enxerto deve compartilhar alguns alelos do MHC com o hospedeiro. Como vimos na Seção 7-15, os alelos do MHC expressos pelo epitélio tímico determinam quais células T podem ser positivamente selecionadas. Quando células da medula óssea são utilizadas para restaurar a função imune de indivíduos com um estroma tímico normal, tanto as células T como as células apresentadoras de antígeno são derivadas do enxerto. Portanto, a menos que o enxerto compartilhe pelo menos alguns alelos do MHC com o receptor, as células T que são selecionadas no epitélio tímico do hospedeiro não podem ser ativadas por células apresentadoras de antígeno derivadas do enxerto (Figura 12.15). Existe também o risco de que as células T pós-tímicas maduras da medula óssea do doador reconheçam o hospedeiro como estranho e o ataquem, causando a **doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD)** (Figura 12.16, quadro superior). Essa situação pode ser resolvida por meio da depleção das células T maduras da medula óssea do doador. Os receptores de medula óssea são tratados, geralmente, com radiação, que mata seus linfócitos abrindo espaço para células de medula óssea enxertadas e minimizando a ameaça de doença hospedeiro-versus-enxerto (HVGD) (Figura 12.16, terceiro quadro). Em pacientes com o fenótipo SCID, entretanto, existem poucos problemas com a resposta do hospedeiro à medula óssea transplantada, pois o paciente é imunodeficiente.

Agora que defeitos genéticos específicos estão sendo identificados, uma abordagem diferente para corrigir essas deficiências imunes hereditárias pode ser tentada. A estratégia envolve a extração de uma amostra das células da medula do próprio paciente, inserindo uma cópia normal do gene defeituoso nelas e devolvendo-as ao paciente por transfusão. Essa abordagem, denominada **terapia gênica somática**, deveria corrigir o defeito genético. Além disso, em pacientes imunodeficientes, pode ser possível reinfundir a medula óssea no paciente sem a irradiação usual para suprimir a função da medula óssea do receptor. Essa aproximação tem sido utilizada com sucesso para tratar a SCID ligada ao X e a deficiência de ADA. Porém, como a maioria dos linfócitos se divide regularmente e, portanto, dilui-se o novo gene, o tratamento deve ser repetido regularmente.

Infelizmente, esse sucesso tem sido seguido por um revés maior: duas das nove crianças nas quais a imunodeficiência foi corrigida por essa terapia gênica desen-

Figura 12.15 Um doador de medula óssea e seu receptor devem compartilhar pelo menos algumas moléculas do MHC para restaurar a função imune. Um transplante de medula óssea de um doador geneticamente diferente é ilustrado onde as células da medula do doador compartilham algumas moléculas do MHC com o receptor. O tipo de MHC compartilhado é designado como "b" e ilustrado em azul, sendo que o tipo de MHC que não é compartilhado é designado como "a", em amarelo. No receptor, os linfócitos dos doadores em desenvolvimento são selecionados po-

sitivamente no MHC^b nas células epiteliais tímicas e negativamente selecionados por células estromais do receptor e na junção corticomedular, por meio do encontro com células dendríticas derivadas tanto do doador da medula quanto das células dendríticas residuais do receptor. As células selecionadas negativamente são mostradas como células apoptóticas. As células apresentadoras de antígenos do doador na periferia podem ativar as células T que reconhecem moléculas do MHC^b; as células T ativadas podem, então, reconhecer as células infectadas expressando MHC^b.



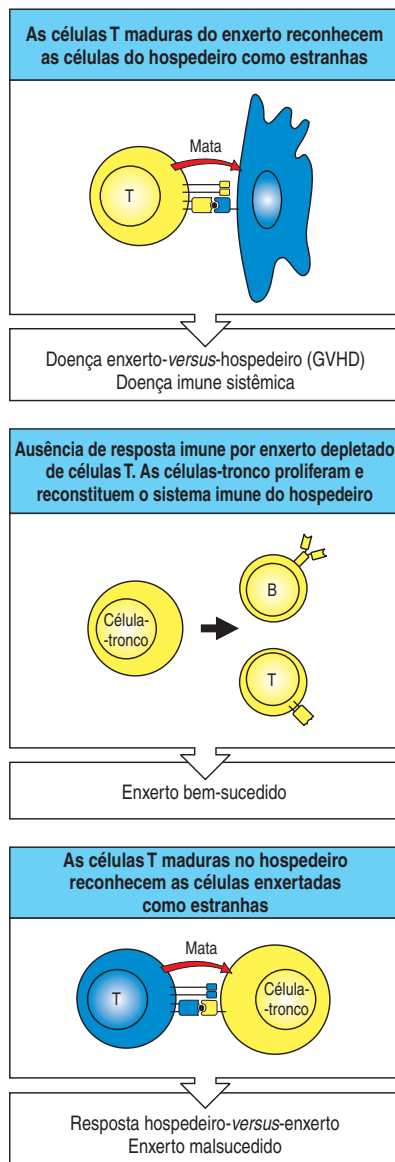


Figura 12.16 O enxerto de medula óssea pode ser utilizado para corrigir imunodeficiências causadas por defeitos na maturação linfocitária, porém dois problemas podem surgir. Primeiro, caso haja células T maduras na medula óssea, elas podem atacar células do hospedeiro, reconhecendo seus antígenos do MHC e causando a doença enxerto-versus-hospedeiro (quadro superior). Isso pode ser evitado por meio da depleção da medula óssea do doador (quadro central). Segundo, se o receptor possui células T competentes, essas podem atacar as células-tronco da medula óssea (quadro inferior). Isso leva à falha do enxerto pelo mecanismo geral da rejeição de transplante (ver Capítulo 13).

volveram um tumor de células T. Isso ocorreu devido a integração do vetor retroviral, utilizado para a terapia gênica, próximo ao produtor de um proto-oncogene chamado de *LMO2*, um gene que regula a hematopoiese.

12-21 Imunodeficiências secundárias são as principais causas que predisõem à infecção e à morte

As imunodeficiências primárias têm nos fornecido bastante conhecimento em relação à biologia de moléculas específicas do sistema imune. Entretanto, essas condições são extremamente incomuns. A imunodeficiência secundária, ao contrário, é bastante comum e muito importante na prática clínica diária. A desnutrição atinge muitas populações em todo o mundo; um aspecto central da desnutrição é a imunodeficiência secundária. Isto afeta particularmente a imunidade mediada por células e na qual a morte em desnutridos é causada por infecção. O sarampo, que está associado à imunossupressão (ver Seção 12-4), é uma importante causa de morte em crianças desnutridas. Nos países desenvolvidos, o sarampo é uma desagradável enfermidade, porém maiores complicações são incomuns, mas o sarampo em indivíduos desnutridos atinge uma alta mortalidade. A tuberculose é uma outra infecção importante na desnutrição. Em camundongos, a deficiência proteica causa imunodeficiência por meio de alterações na função de células apresentadoras de antígeno, porém, em humanos, não é compreendido como a desnutrição afeta especificamente a resposta imune. Ligações entre os sistemas endócrino e imune podem fornecer parte da resposta a essa questão. Os adipócitos (células de gordura) produzem o hormônio leptina, e os níveis de leptina estão diretamente relacionados à quantidade de gordura presente no corpo; os níveis de leptina caem no estado de inanção. Tanto humanos como camundongos com deficiência em leptina geneticamente determinada possuem respostas de células T reduzidas, e, além disso, ocorre atrofia do timo nos camundongos. Tanto em camundongos desnutridos quanto em camundongos com deficiência em leptina, essas anormalidades podem ser revertidas por meio da administração da leptina.

Tumores hematopoiéticos, como leucemia e linfoma, estão associados a estados de imunodeficiência secundária. Dependendo do tipo específico, a leucemia pode estar associada a um excesso de neutrófilos (neutrofilia) ou à deficiência desses (neutropenia). Em ambos os casos, a disfunção dos neutrófilos aumenta a suscetibilidade a infecções bacterianas e fúngicas, como descrito na Seção 12-12. A destruição ou a invasão do tecido linfóide secundário, causadas por linfoma ou metástases de outros cânceres, podem promover infecções oportunistas. A remoção cirúrgica do baço, ou a destruição de sua função por determinadas doenças, está associada a uma predisposição à infecção arrasadora por *S. pneumoniae*, ilustrando o papel de células fagocíticas mononucleares dentro do baço na eliminação desse microrganismo do sangue. Pacientes com disfunção no baço deveriam ser vacinados contra a infecção pneumocócica e tratados profilaticamente com antibióticos durante toda a sua vida.

Infelizmente, a imunossupressão e a suscetibilidade aumentada às infecções são as principais complicações ao uso de citotóxicos para o tratamento do câncer. Esses fármacos matam todas as células em processo de divisão, sendo que as células da medula óssea e dos sistemas linfóides são os principais alvos não-procurados desses agentes. A infecção é um dos maiores efeitos colaterais da terapia com citotóxicos. Isso também ocorre quando esses fármacos ou similares são utilizadas de forma terapêutica como imunossuppressores. Outro efeito colateral indesejável da intervenção médica é o risco aumentado de infecção devido aos materiais implantados, como cateteres, válvulas cardíacas artificiais e articulações artificiais. Esses atuam como sítios privilegiados para o desenvolvimento de infecções que resistem à fácil eliminação com o uso de antibióticos. Esses materiais implantados não possuem os mecanismos de defesa inatos dos tecidos normais e atuam como uma matriz protegida para o crescimento de bactérias e fungos. Os catete-

res, utilizados para diálise peritoneal ou para infusão de fármacos ou líquido na circulação, também podem atuar como condutores de bactérias que conseguem, dessa forma, atravessar a barreira defensiva normal da pele.

Resumo

Os defeitos genéticos podem ocorrer em qualquer uma das moléculas envolvidas na resposta imune. Esses defeitos originam doenças típicas de imunodeficiência, as quais, embora raras, fornecem muitas informações sobre o desenvolvimento e a função do sistema imune em seres humanos normais. As imunodeficiências hereditárias ilustram o papel vital da resposta imune adaptativa e das células T em particular, sem as quais as imunidades celular e humoral falham. Elas forneceram informações sobre os papéis separados dos linfócitos B na imunidade humoral e dos linfócitos T na imunidade celular, a importância dos fagócitos e do complemento na imunidade humoral e inata e as funções específicas de diversas moléculas de superfície celular ou de sinalização na resposta imune adaptativa. Existem também algumas doenças imunes hereditárias cujas causas ainda não compreendemos. Sem dúvida, o estudo dessas doenças irá nos ensinar mais sobre a resposta imune normal e seu controle. Os defeitos adquiridos do sistema imune e as imunodeficiências secundárias são muito mais comuns do que as imunodeficiências primárias hereditárias, sendo que a inanição é a principal causa de imunodeficiência e morte em todo o mundo. Na próxima seção, consideraremos a pandemia da síndrome da imunodeficiência adquirida causada pela infecção com o vírus HIV.

Síndrome da imunodeficiência adquirida

O caso mais extremo de imunossupressão causado por um patógeno é a **síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)** causado pela infecção do **vírus da imunodeficiência humana (HIV)**. A infecção pelo HIV leva a uma perda gradual de imunocompetência, permitindo infecções por organismos que não são normalmente patogênicos. O primeiro caso documentado de infecção por HIV em humanos foi reportado em uma amostra de soro em Kinshasa (República Democrática do Congo) armazenada desde 1959. Portanto, somente em 1981 o primeiro caso de AIDS foi oficialmente registrado. A doença caracteriza-se por uma suscetibilidade à infecção por patógenos oportunistas ou pela ocorrência de uma forma agressiva de sarcoma de Kaposi ou linfoma de células B, acompanhado de uma profunda diminuição do número de células T CD4.

Como parecia se disseminar pelo contato com fluidos corporais, inicialmente se suspeitou que ela seria causada por um novo vírus e, em 1983, o vírus responsável, HIV, foi isolado e identificado. Atualmente está claro que existem pelo menos dois tipos de HIV, o HIV-1 e o HIV-2, os quais são intimamente relacionados. O HIV-2 é endêmico na África Ocidental e atualmente se dissemina na Índia. Porém, a maioria dos casos de AIDS em todo o mundo é causada pelo HIV-1, o mais virulento. Ambos os vírus parecem ter se disseminado em humanos a partir de outras espécies de primatas, sendo que a melhor evidência dessa relação sugere que o HIV-1 foi transmitido aos humanos em, no mínimo, três ocasiões independentes a partir do chimpanzé *Pan troglodytes*, e o HIV-2, a partir do macaco preto *Cercocebus atys*.

O vírus HIV-1 apresenta uma notável variabilidade genética e é classificado de acordo com sua sequência nucleotídica em três grupos: M (*main*), O (*outlier*) e N (*non-M, non-O*). Esses grupos são pouco relacionados, e, por isso, acredita-se terem sido transmitidos dos chimpanzés para o homem por transmissões independentes. O grupo M de vírus é a principal causa de AIDS mundial e se apresenta geneticamente diversificado em uma série de subtipos, algumas vezes conhecidos como clados, que são designados por letras que vão de A à K; em diferentes partes do mundo, diferentes subtipos predominam. A partir de árvores filogenéticas, tem sido possível obter

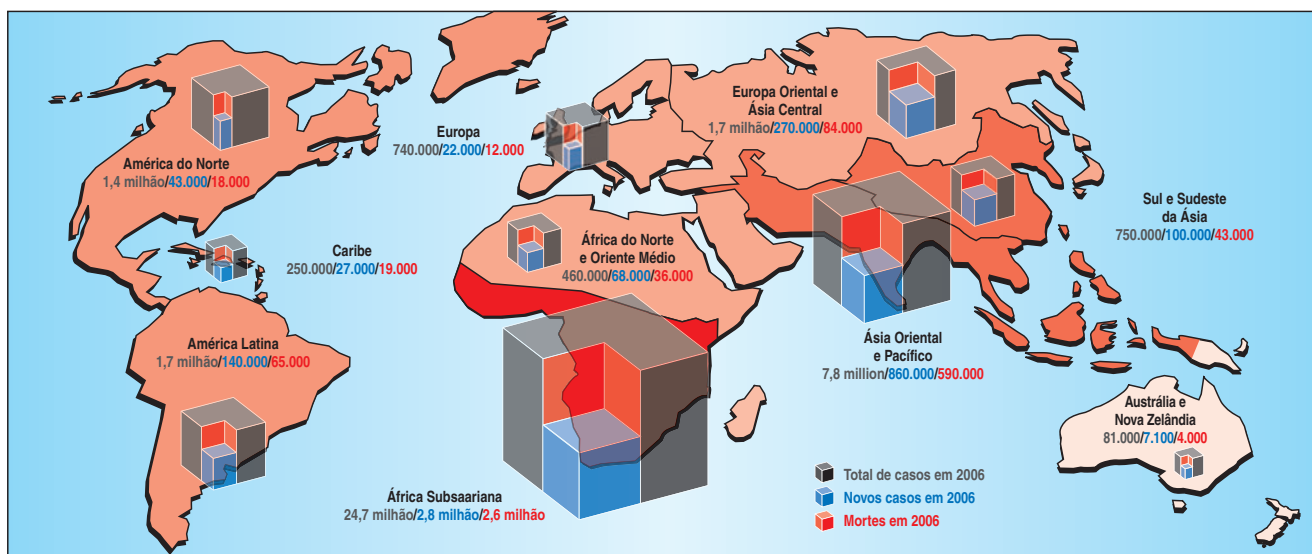
pistas de um ancestral comum para os vírus HIV-1 do tipo M, sendo bastante provável que a evolução dos subtipos de vírus M tenha ocorrido dentro de populações humanas após a transmissão original do vírus de um chimpanzé, que apresenta o vírus relacionado da imunodeficiência símia (SIV_{cpz}). Estima-se que o ancestral comum do grupo M do HIV possa datar entre os anos de 1915 e 1941, e, caso isso esteja correto, o HIV-1 tem infectado os homens há muito mais tempo do que se pensa.

A infecção pelo HIV não causa a AIDS imediatamente, e os aspectos de como e quando os pacientes infectados pelo HIV irão progredir para a expressão da doença permanecem controversos. Contudo, acumulam-se evidências que implicam claramente o crescimento do vírus nas células T CD4, e a resposta imune a ele, como a chave do enigma da AIDS. O HIV é uma pandemia mundial, e, embora grandes esforços tenham sido feitos para a compreensão da patogênese e da epidemiologia da doença, o número de pessoas infectadas continua a crescer em um ritmo alarmante, podendo-se prever a morte de diversas pessoas por AIDS nos próximos anos. Estimativas da Organização Mundial da Saúde apontam que mais de 25 milhões de pessoas morreram de AIDS desde o início da epidemia, e que, atualmente, há cerca de 44 milhões de pessoas infectadas pelo HIV (Figura 12.17). A maioria destes vive na África subsaariana, onde as taxas de prevalência para a infecção são de aproximadamente 7,4% entre os adultos jovens. Em alguns países dessa região, como Zimbábue e Botswana, mais de 25% dos adultos estão infectados. Existem crescentes epidemias de infecção por HIV e de AIDS na China e na Índia, onde pesquisas em diversos Estados têm mostrado uma prevalência de 1 a 2% da infecção por HIV em mulheres grávidas. A incidência da infecção pelo vírus HIV está aumentando de forma mais rápida na Europa Ocidental e Ásia Central do que no resto do mundo. Aproximadamente um terço dos indivíduos infectados com o HIV apresenta idade entre 15 e 24 anos, sendo que a grande maioria não tem conhecimento de que é portador do vírus.

Figura 12.17 A infecção pelo HIV está se disseminando por todos os continentes. O número de indivíduos infectados pelo HIV está aumentando. No mundo, existiam, em 2006, cerca de 40 milhões de indivíduos infectados com o HIV, incluindo 5 milhões de novos casos, e mais de 3 milhões de mortes. Os dados são números de adultos e crianças vivendo com HIV/AIDS até o fim do ano de 2006 (*AIDS Epidemic Update* UNAIDS/Organização Mundial da Saúde).

12-22 A maioria dos indivíduos infectados pelo HIV progride ao longo do tempo para a AIDS

Muitos vírus causam uma infecção aguda, porém limitada, induzindo uma imunidade protetora persistente. Outros, como os herpes, estabelecem uma infecção latente que não é eliminada, mas é adequadamente controlada por uma resposta imune adaptativa (ver Seção 12-2). A infecção pelo HIV, porém, raramente conduz a uma resposta imune capaz de eliminar o vírus. Embora a infecção aguda inicial pareça ser controlada pelo sistema imunológico, o HIV continua a replicar-se rapidamente e infectar novas células.



Em geral, a infecção inicial pelo HIV ocorre após a transferência de fluidos do corpo de uma pessoa infectada para uma não-infectada. A infecção pelo HIV dissemina-se comumente pelo intercuro sexual, agulhas contaminadas usadas para administração intravenosa de fármacos e uso terapêutico de sangue ou hemoderivados contaminados, embora essa última via tenha sido amplamente eliminada no mundo desenvolvido, onde os hemoderivados são rotineiramente testados para o HIV. Uma importante via de transmissão do vírus é de uma mãe infectada para seu bebê, no parto ou pelo leite materno. A taxa de transmissão de uma mãe infectada para uma criança oscila desde 11 até 60% dependendo da severidade da infecção (determinado pela carga viral) e da frequência de amamentação. Antivirais como zidovudina (AZT) ou nevirapina administrados durante a gravidez reduzem significativamente a quantidade de vírus passado ao recém-nascido, reduzindo, portanto, a frequência de transmissão.

O vírus é levado principalmente em células infectadas que expressam CD4, que atua como receptor do vírus, junto com um correceptor, em geral os receptores de quimiocinas CCR5 ou CXCR4, ou como vírus circulante no sangue, no sêmen, no fluido vaginal ou no leite materno. O trato gastrointestinal e a mucosa genital são sítios dominantes da infecção primária. O vírus multiplica-se e dissemina-se nos compartimentos linfóides de mucosas de tecidos; isso é seguido de infecção sistêmica de outros órgãos linfóides periféricos.

A **fase aguda** está clinicamente caracterizada com uma doença semelhante à gripe em até 80% dos casos, com abundância de vírus (viremia) no sangue periférico e uma queda marcante nos níveis de células T CD4 circulantes. Nesse estágio, o diagnóstico é geralmente descartado, a não ser que exista uma grande suspeita da infecção pelo HIV. Essa viremia aguda está associada, em praticamente todos os pacientes, à ativação das células T CD8, que matam as células infectadas pelo HIV, e, subsequentemente, à produção de anticorpos, ou **oroconversão**. Acredita-se que a resposta das células T citotóxicas seja importante para controlar os níveis do vírus, que atingem um pico e depois declinam, à medida que as contagens de células T CD4 retornam a cerca de 800 células μL^{-1} (o valor normal é de 1.200 células μL^{-1}).

Três ou quatro meses após a infecção, os sintomas da viremia aguda desaparecem. O nível de vírus que persiste no plasma sanguíneo nesse ponto da infecção é em geral o melhor indicador da futura progressão da doença. Atualmente, o melhor indicador de uma doença futura é o nível de vírus que persiste no plasma, uma vez que os sintomas da viremia aguda tenham cessado. A maioria dos pacientes infectados pelo HIV eventualmente desenvolve AIDS após um período de quiescência aparente da doença, conhecido como latência clínica ou **período assintomático** (Figura 12.18). Esse período não é silencioso, pois existe a replicação persistente do vírus e um declínio gradual da função e do número das células T CD4 até que, eventualmente, os

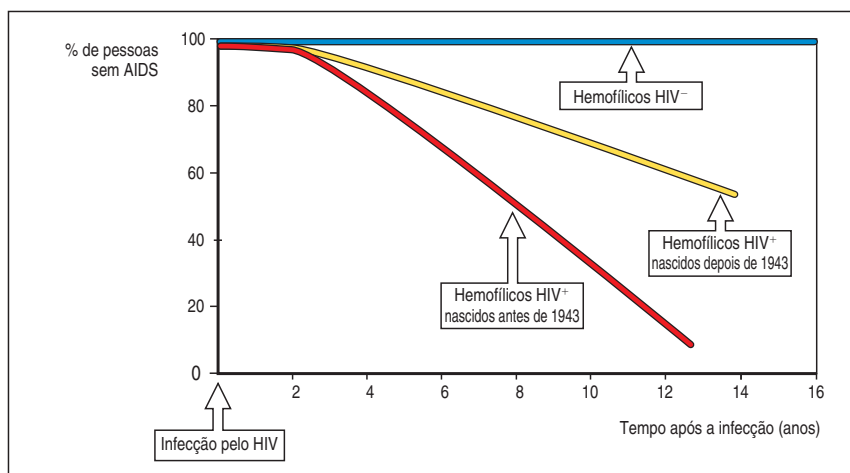
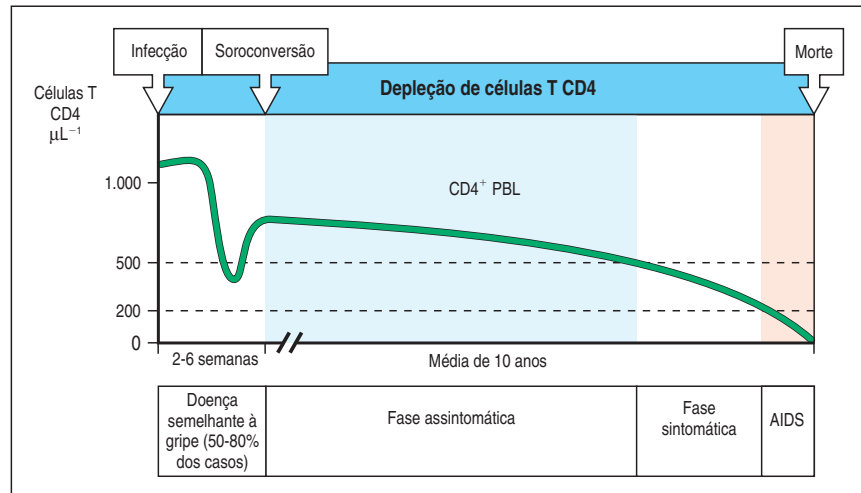


Figura 12.18 A maioria dos indivíduos infectados com HIV progride para AIDS em um período de alguns anos. A incidência de AIDS aumenta progressivamente com o tempo após a infecção. Os homens que fazem sexo com homens (MSM) e os hemofílicos são dois grupos de alto risco no ocidente – os MSM de vírus transmitidos sexualmente e os hemofílicos de sangue humano infectado usado para repor o fator VIII de coagulação. Na África, a propagação é devida principalmente a intercursos heterossexuais. Os hemofílicos são agora protegidos por testes dos produtos sanguíneos e pelo uso de fator VIII recombinante. Os homossexuais ou hemofílicos que não foram infectados com HIV não apresentam nenhuma evidência de AIDS. A maioria dos hemofílicos foram expostos à infecção por HIV pela administração de produtos sanguíneos contaminados. A progressão da doença da AIDS é mostrada aqui. A idade dos indivíduos parece ter uma função significativa na taxa de progressão do desenvolvimento de HIV. Mais de 80% dos indivíduos acima de 40 anos no período da infecção progrediram para AIDS em 13 anos, em comparação a 50% daqueles com menos de 40 anos durante um período comparável. Existem alguns poucos indivíduos que, embora infectados com HIV, não parecem progredir para AIDS.

Figura 12.19 O curso típico de infecção pelo HIV. As primeiras semanas são caracterizadas por uma doença aguda semelhante à gripe, algumas vezes chamada de doença de soroconversão, com altos títulos de vírus no sangue. Segue-se uma resposta imune adaptativa que controla a doença aguda e restaura amplamente os níveis de células T CD4 ($CD4^+$ PBL), porém não erradica o vírus. As infecções oportunistas e outros sintomas tornam-se mais frequentes à medida que a contagem de células T CD4 cai, começando em torno de 500 células/microlitro (cél./ μ L). A doença entra, então, na fase sintomática. Quando as contagens de células T CD4 caem abaixo de 200 células/ μ L, diz-se que o paciente tem AIDS. Note que as contagens de células T CD4 são medidas para fins clínicos em células/ μ L, e não por células/mililitro (cél./mL), a unidade utilizada em outras partes deste livro.



pacientes tenham poucas células T CD4 residuais. Nesse ponto, que pode ocorrer a qualquer momento entre 6 meses e 20 anos ou mais após a infecção primária, termina a fase de latência clínica e as infecções oportunistas começam a surgir.

Existem ao menos 3 mecanismos dominantes para a perda de células T CD4 em uma infecção por HIV. Primeiro, há evidência da eliminação direta do vírus das células infectadas; segundo, há suscetibilidade aumentada para a indução de apoptose em células infectadas; terceiro, há a eliminação das células infectadas T CD4 pelos linfócitos citotóxicos T CD8 que reconhecem os peptídeos virais. Da mesma forma, a geração de novas células T é também defeituosa nas pessoas infectadas, sugerindo infecção e destruição de progenitores de células T CD4 no timo. Isso poderia prover uma explicação para a rápida progressão da doença nas crianças.

O curso típico de uma infecção por HIV é ilustrado na Figura 12.19. Entretanto, torna-se cada vez mais evidente que a evolução da doença pode variar amplamente. Assim, embora a maioria das pessoas infectadas evolua para a AIDS e finalmente morra de infecção oportunista ou câncer, isso não é verdadeiro para todos os indivíduos. Uma pequena proporção de pessoas faz soroconversão, produzindo anticorpos contra várias proteínas do HIV, mas não apresenta doença progressiva, considerando-se que as contagens de células T CD4 e outras medidas de imunocompetência são mantidas. Esses indivíduos que não progridem a longo prazo possuem níveis incomumente baixos de vírus circulante e estão sendo estudados intensivamente para determinar como são capazes de controlar a infecção pelo HIV. Um segundo grupo consiste em pessoas soronegativas que foram altamente expostas ao HIV, mas permanecem livres da doença e vírus-negativas. Algumas dessas pessoas possuem linfócitos citotóxicos específicos e linfócitos TH1 contra as células infectadas, o que confirma que foram expostas ao HIV ou possivelmente a antígenos não-infecciosos deste. Não está claro se essa resposta imune é responsável por eliminar a infecção, mas é um foco de considerável interesse para o desenvolvimento e o planejamento de vacinas.

12-23 O HIV é um retrovírus que infecta células T CD4, células dendríticas e macrófagos

O HIV é um retrovírus envelopado cuja estrutura está ilustrada na Figura 12.20. Cada partícula viral, ou vírion, contém duas cópias de um genoma RNA e várias cópias de enzimas essenciais que são requeridas nos primeiros passos da infecção e replicação viral, antes que novas proteínas virais sejam produzidas. O genoma viral é reversamente transcrito em DNA na célula infectada pela **transcriptase reversa** viral, e o DNA é integrado no cromossoma da célula hospedeira com a ajuda da **integrase** viral. Os transcritos de RNA, produzidos a partir do DNA viral integrado, servem como

mRNA para dirigir a síntese de proteínas virais e, posteriormente, como genomas RNA de novas partículas virais. Essas escapam da célula por brotamento da membrana plasmática, cada uma em um envelope de membrana. O HIV pertence a um grupo de retrovírus denominados **lentivírus**, do latim *lentus*, que significa devagar, devido ao curso gradual da doença que causam. Esses vírus persistem e continuam a replicar-se por muitos anos antes de causar sinais evidentes da doença.

A capacidade do HIV de penetrar em determinados tipos de células, conhecida como **tropismo** celular do vírus, é determinada pela expressão de receptores específicos do vírus na superfície dessas células. O HIV penetra nas células por meio de um complexo de duas glicoproteínas virais associadas de forma não-covalente, gp120 e gp41, no envelope viral. A porção gp120 do complexo glicoproteico se une com alta afinidade ao CD4 na superfície celular. Essa glicoproteína dirige o vírus para as células CD4, as células dendríticas e os macrófagos, que também expressam algum CD4. Antes da fusão e entrada do vírus, o gp120 também deve ligar-se a um correceptor na membrana da célula hospedeira. Várias moléculas podem servir como correceptores para entrada do vírus HIV, mas todas foram identificadas como receptores de quimiocinas. Os principais correceptores são CCR5, expresso predominantemente em células dendríticas, macrófagos e células T CD4, e o CXCR4, expresso em células T ativadas. Após a ligação do gp120 ao receptor e correceptor, o gp41 causa a fusão do envelope viral com a membrana citoplasmática da célula, permitindo que o genoma viral e as proteínas virais associadas penetrem no citoplasma. Esse processo de fusão forneceu um alvo para a terapia medicamentosa. Peptídeos análogos ao peptídeo carboxiterminal do gp41 inibem a fusão do envelope viral com a membrana plasmática, sendo que a administração de um desses peptídeos, conhecido como T-20, em pacientes com infecção por HIV promoveu uma redução de aproximadamente 20 vezes nos níveis plasmáticos de RNA viral.

O HIV muda rapidamente no curso da replicação dentro do corpo. Isso permite que existam variantes diferentes do HIV em uma única infecção e também dentro de toda a população. Diferentes variantes infectam diferentes tipos celulares, e seu tropismo é determinado, em grande parte, pelo tipo de receptor de quimiocina ao qual eles se ligam como correceptores. As variantes do HIV que estão associadas à infecção primária utilizam o CCR5, que se liga às quimiocinas CC CCL3, CCL4 e CCL5 como um correceptor, e requerem somente baixos níveis de CD4 nas células que infectam. As variantes do HIV que utilizam CCR5 infectam células dendríticas, macrófagos e células T *in vivo* e são atualmente designadas como vírus "R5", refletindo o receptor de quimiocina utilizado. Em contraste, os vírus X4 preferencialmente infectam células T CD4 e utilizam CXCR4 (o receptor para a quimiocina CXCL12) como correceptor.

Parece que os isolados R5 do HIV são transmitidos preferencialmente pelo contato sexual, por serem o fenótipo viral dominante encontrado em indivíduos recém-infectados. O vírus é disseminado a partir de um reservatório inicial de células dendríticas e macrófagos infectados, e existem evidências de um papel importante para o tecido linfóide mucoso nesse processo. O epitélio das mucosas está constantemente exposto a antígenos estranhos, fornecendo um ambiente rico em atividade do sistema imune, no qual a replicação do HIV ocorre prontamente. A infecção ocorre através de dois tipos de linhagem celular epitelial. As mucosas vaginal, peniana, cervical e anal são revestidas pelo epitélio escamoso estratificado, que é um epitélio composto de várias camadas celulares. Um segundo tipo de epitélio, revestido por uma única camada de células epiteliais, está presente no reto e na endocérvice.

Um complexo mecanismo parece transportar o HIV presente nas células dendríticas no epitélio escamoso até as células T CD4 no tecido linfóide. Estudos *in vitro* têm demonstrado que o HIV se liga às células dendríticas derivadas de monócitos por meio da ligação do gp120 viral aos receptores de lectinas tipo C, como langerina (CD207) e receptor de manose (CD206) e DC-SIGN. Uma porção do vírus ligado é rapidamente capturado para os vacúolos, onde permanece por dias em um estado infeccioso. Dessa forma, o vírus é protegido durante a sua passagem das células dendríticas ao tecido linfóide e permanece estável até que encontre uma célula T

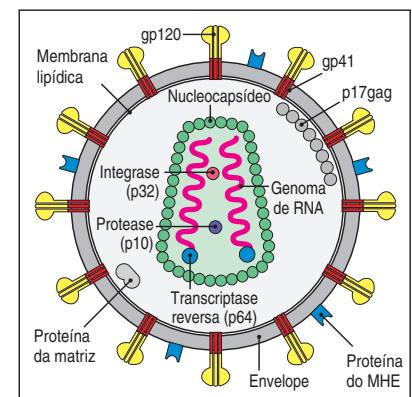
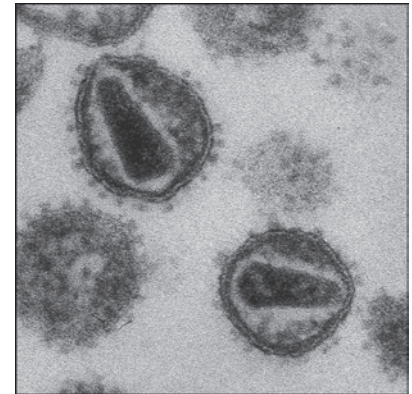
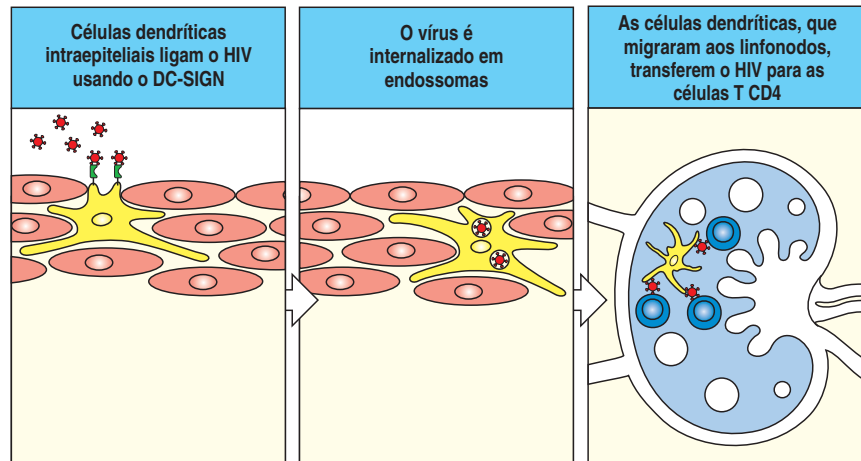


Figura 12.20 O vírion do vírus da imunodeficiência humana (HIV). O vírus ilustrado é o HIV, o agente causal da AIDS. A transcriptase reversa, a integrase e a protease viral são enzimas empacotadas no vírion e são mostradas esquematicamente no capsídeo viral. Na realidade, cada vírion contém muitas moléculas dessas enzimas. (Fotografia cortesia de H. Gelderblom.)

Figura 12.21 As células dendríticas iniciam a infecção transportando o vírus HIV das superfícies mucosas para os tecidos linfoides. O HIV adere-se na superfície de uma célula dendrítica intraepitelial por meio da ligação de gp120 a DC-SIGN (quadro à esquerda). O vírus ganha acesso às células dendríticas em sítios de lesão da mucosa ou possivelmente em células dendríticas alongadas entre as células epiteliais e o ambiente externo. A célula dendrítica que possui o vírus internalizado em endossomas em um ambiente moderadamente ácido migra até o tecido linfóide (quadro central). O HIV é translocado de volta à superfície celular, e quando a célula dendrítica encontra uma célula T CD4 dentro de um tecido linfóide secundário, o HIV é transferido à célula T (quadro à direita).



CD4 suscetível (Figura 12.21). A existência desse tipo de mecanismo de transporte confirma a sugestão de que HIV pode infectar as células CD4 diretamente ou por sinapse imunológica formada entre as células dendríticas e as células T CD4.

As células epiteliais de epitélios de monocamadas como aquele que reveste o reto e a cérvix expressam o CCR5 e uma outra molécula ligadora do HIV, a ceramida galactosil glicosfingolípídica, e têm demonstrado que translocam seletivamente as variantes R5 de HIV, e não X4, através da monocamada epitelial, permitindo que o vírus se ligue e infecte células T CD4 da submucosa e células dendríticas. A infecção de células T CD4 via CCR5 ocorre na fase inicial da infecção e continua com a participação de células T CD4 ativadas para a maior produção de HIV ao longo da infecção. Tardamente na infecção, em aproximadamente 50% dos casos, o fenótipo viral muda para o tipo X4, que infecta as células T CD4 através dos correceptores CXCR4, sendo seguido por um rápido declínio dos níveis de células T CD4 e progressão para a AIDS.

12-24 A variação genética do hospedeiro pode alterar a taxa de progressão da doença

A taxa de progressão da infecção pelo HIV até o desenvolvimento da AIDS pode ser alterada de acordo com a variação genética da pessoa infectada. A variação genética no tipo do HLA é um fator: os alelos HLA-B57 e o HLA-B27 estão associados a um prognóstico melhor, sendo que o HLA-B35 é associado a uma progressão mais rápida da doença. A homozigosidade na expressão do HLA de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) está associada a uma progressão mais rápida, pois, presumivelmente, a resposta de células T à infecção é menos diversificada. Alguns polimorfismos nos receptores tipo imunoglobulinas (KIRs) presentes nas células NK (ver Seção 2-31), em particular o receptor KIR-3DS1 em combinação com certos alelos HLA-B, adiam a progressão para o AIDS.

O caso mais característico da variação genética do hospedeiro que ocorre na infecção pelo HIV é a de um alelo mutante CCR5 que, quando em homozigose, bloqueia de maneira eficaz a infecção pelo HIV-1, e, quando em heterozigose, desacelera a progressão da AIDS. Este fato será discutido com maiores detalhes na próxima seção. Mutações que afetam a produção de citocinas como a JL-10 e o IFN- γ também têm sido relacionadas à restrição de progressão do HIV. Genes que influenciam a progressão da AIDS estão descritos na Figura 12.22.

12-25 A deficiência genética do correceptor CCR5 confere resistência à infecção pelo HIV *in vivo*

Evidências da importância dos receptores de quimiocinas na infecção pelo HIV provêm de estudos em um pequeno grupo de indivíduos com alto risco de ex-

posição ao HIV-1, mas que permanecem soronegativos. Culturas de linfócitos e macrófagos dessas pessoas foram relativamente resistentes à infecção por HIV e descobriu-se que secretam altos níveis das quimiocinas CCL3, CCL4 e CCL5 em resposta à inoculação com HIV. A resistência desses raros indivíduos à infecção pelo HIV foi agora explicada pela descoberta de que eles são homozigotos para uma variante alélica não-funcional de CCR5 chamada de $\Delta 32$, causada por uma deleção de 32 pares de bases da região codificante que leva à mudança na fase

Figura 12.22 Genes que influenciam a progressão da AIDS em humanos. E, um efeito que age na progressão inicial da AIDS; L, age tardiamente na progressão; ?, mecanismo de ação plausível sem suporte direto. (Impressão com permissão de Macmillan Publishers Ltd: Nat. Genet. S.J O'Brien, G.W. Nelson, 36:565-574, © 2004.)

Genes que influenciam a progressão da AIDS				
Gene	Alelo	Modo	Efeito	Mecanismo de ação
Entrada do HIV				
CCR5	Δ32	Recessivo	Prevêem a infecção	Nocaut na expressão do CCR5
		Dominante	Prevêem linfoma (L)	Diminui a disponibilidade de CCR5
	P1		Retarda AIDS	
CCR2	I64	Recessivo	Acelera AIDS (E)	Aumenta a expressão de CCR5
CCL5	In1.1c	Dominante	Retarda AIDS	Interage com e reduz CXCR4
CXCL12	3'A	Dominante	Acelera AIDS	Impede a transição CCR5-CXCR4 (?)
CXCR6	E3K	Recessivo	Retarda AIDS	Altera a ativação de células T (?)
CCL2-CCL7-CCL 11	H7	Dominante	Intensifica a infecção	Estimula a resposta imune (?)
Citocina anti-HIV				
IL 10	5'A	Dominante	Limita a infecção	Diminui a expressão de IL-10
			Acelera AIDS	
IFN-G	—179T	Dominante	Acelera AIDS (E)	
Imunidade adquirida, mediada por células				
HLA	A, B, C	Homozigota	Acelera AIDS	Diminui a amplitude de reconhecimento de epítomos pelo HLA de classe I
	B*27	Codominante	Retarda AIDS	Retarda o escape pelo HIV-1
	B*57			
	B*35-Px		Acelera AIDS	Desvia a eliminação do HIV mediada pelas células T CD8
Imunidade adquirida, inata				
KIR3DS1	3DS1	Epistática com HLA-Bw4	Retarda AIDS	Elimina HIV ⁺ , células HLA ⁻ (?)

de leitura e truncamento da proteína. A frequência gênica desse alelo mutante em populações brancas é bastante alta, de 0,09 (significando que quase 10% da população branca são portadores heterozigotos do alelo e cerca de 1% é homozigoto). O alelo mutante não foi encontrado em japoneses ou em negros africanos da África ocidental ou central. A deficiência heterozigota de CCR5 pode fornecer alguma proteção contra a transmissão sexual da infecção pelo HIV e uma modesta redução na taxa de progressão da doença. Além dos polimorfismos estruturais do gene, encontrou-se uma variação da região promotora do gene CCR5 em brancos e afroamericanos. Diferentes variantes promotoras foram associadas a diferentes taxas de progressão da doença.

Esses resultados fornecem uma confirmação dramática de que o CCR5 é o principal correceptor de macrófagos e linfócitos T utilizado pelo HIV para estabelecer a infecção primária *in vivo*. Além disso, abrem a possibilidade de que a infecção primária possa ser bloqueada por antagonistas do receptor CCR5. De fato, há evidências preliminares de que inibidores de baixo peso molecular desse receptor podem bloquear a infecção dos macrófagos pelo HIV *in vitro*. Esses inibidores podem ser os precursores de fármacos úteis que poderiam ser ingeridos por via oral para prevenir a infecção, porém o número de indivíduos que são homozigotos para a variante não-funcional do CCR5 e estão infectados pelo HIV é muito pequeno. Esses indivíduos parecem ter sofrido uma infecção primária por cepas X4 do vírus.

12-26 O RNA do HIV é transcrito pela transcriptase reversa viral em DNA, o qual se integra ao genoma da célula hospedeira

Uma vez que o vírus entra nas células, ele replica-se da mesma forma que os outros retrovírus. Uma das proteínas que entra na célula junto com a partícula viral é a transcriptase reversa, que transcreve o RNA viral em uma cópia complementar de DNA (cDNA). Então, esse cDNA é integrado ao genoma da célula hospedeira pela integrase viral, que também penetra na célula com o RNA viral. A cópia de cDNA integrada é conhecida como **provírus**. O ciclo infeccioso é mostrado na Figura 12.23. Em células T CD4 ativadas, a replicação viral é iniciada pela transcrição do provírus, como veremos na próxima seção. Contudo, o HIV, assim como outros retrovírus, pode estabelecer uma infecção latente na qual o provírus permanece quiescente. Isso parece ocorrer nas células T CD4 de memória e em macrófagos dormentes, e acredita-se que essas células sejam um importante reservatório de infecção.

O genoma completo do HIV consiste em nove genes flanqueados por longas sequências terminais repetitivas (LTRs). Essas últimas são necessárias à integração do provírus ao DNA da célula hospedeira, que contêm sítios de ligação para proteínas reguladoras que controlam a expressão dos genes virais. Como todos os outros retrovírus, o HIV compartilha três genes principais – *gag*, *pol* e *env* (Figura 12.24). O gene *gag* codifica as proteínas estruturais do núcleo viral, o gene *pol* codifica as enzimas envolvidas na replicação e na integração do vírus e o gene *env* codifica as glicoproteínas do envelope. Os mRNAs de *gag* e *pol* são traduzidos para produzir poliproteínas – cadeias polipeptídicas longas que são clivadas pela **protease viral** (também codificada por *pol*) em proteínas funcionais individuais. O produto do gene *env*, o gp160, deve ser clivado por uma protease da célula hospedeira em gp120 e gp41, que, então, são montados como trômeros no envelope viral. Como mostrado na Figura 12.24, o HIV possui seis outros pequenos genes que codificam proteínas que afetam a replicação viral e a infectividade de várias maneiras. Dois desses, *Tat* e *Rev*, têm funções regulatórias essenciais para a replicação viral. Os outros quatro – *Nef*, *Vif*, *Vpr* e *Vpu* – são essenciais à eficiente produção do vírus *in vivo*.

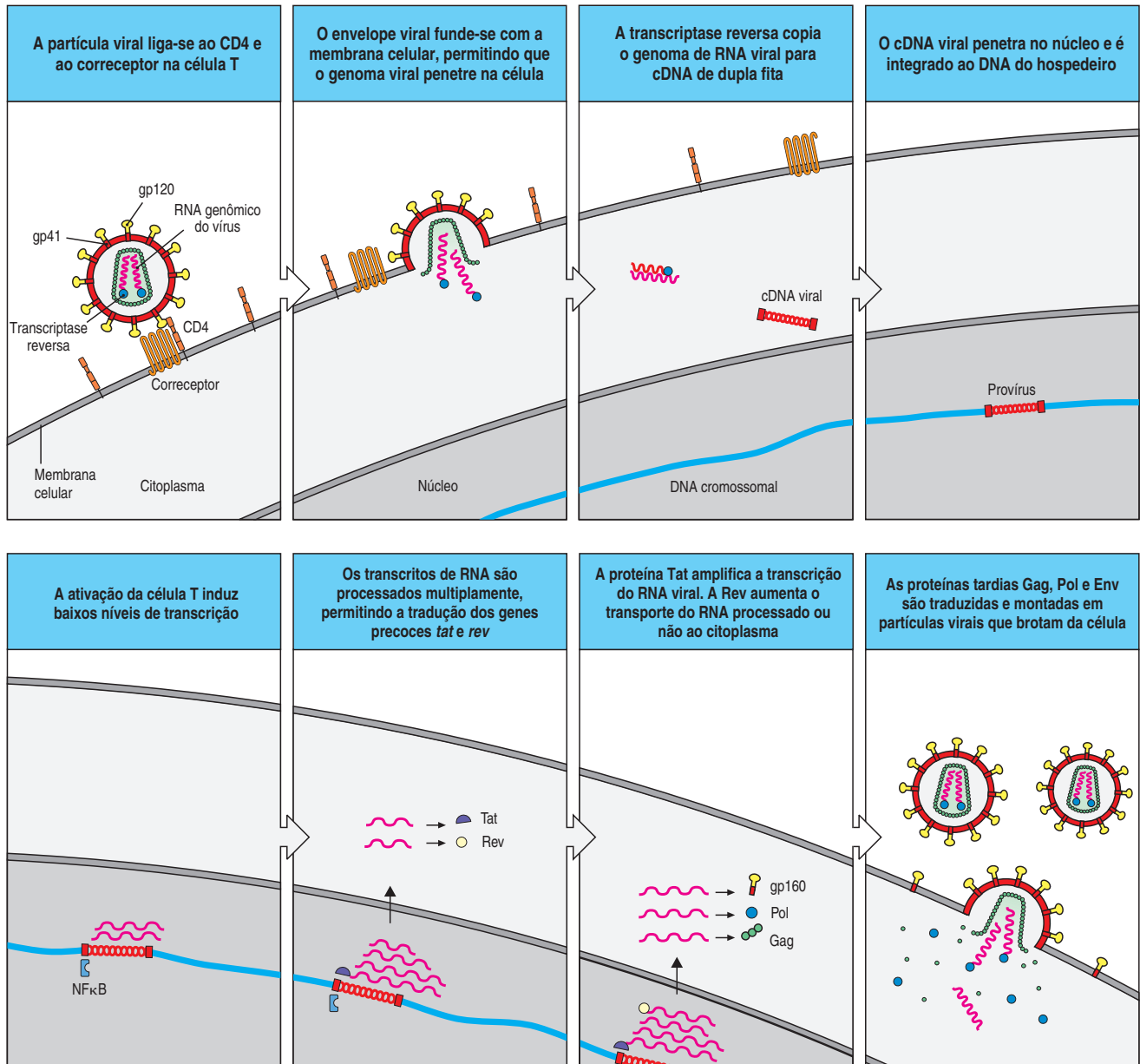
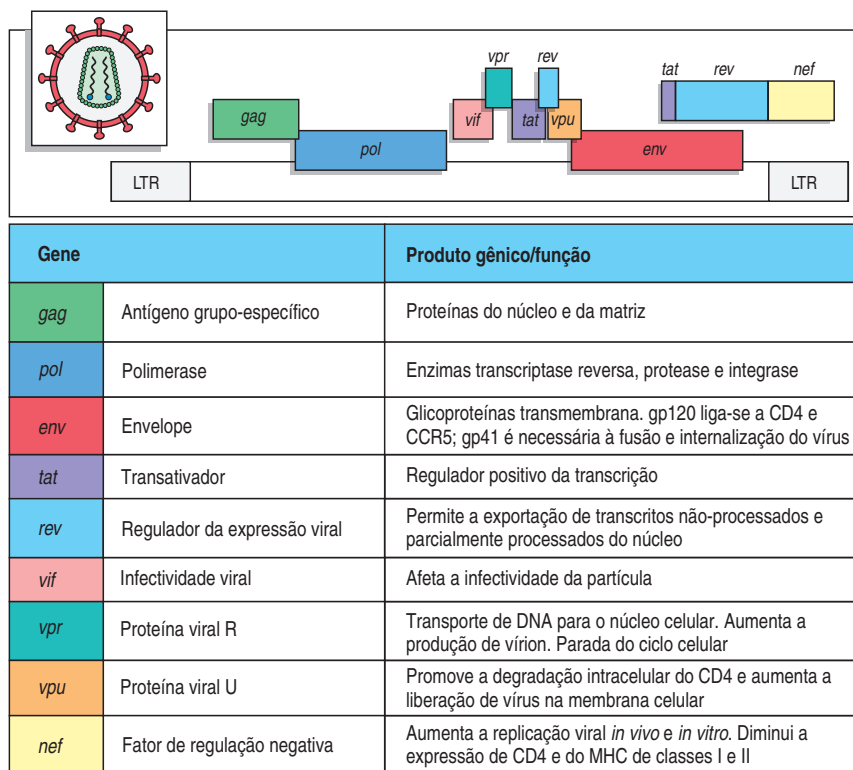


Figura 12.23 Ciclo viral do HIV. Linha superior: o vírus liga-se ao CD4 por meio da gp120, que é alterada pela ligação ao CD4, de modo que agora também se liga a um receptor de quimiocina que atua como um correceptor para a entrada viral. Essa ligação libera a gp41, que, então, causa a fusão do envelope viral com a membrana celular e a liberação do núcleo viral no citoplasma. Uma vez no citoplasma, o núcleo viral libera o genoma de RNA, que é, então, reversamente transcrito em cDNA de dupla fita utilizando a transcriptase reversa. O cDNA de dupla fita migra até o núcleo celular em associação à integrase viral e à proteína Vpr, onde é integrado dentro do genoma celular, tornando-se um provírus. Linha inferior: a ativação das células T CD4 induz a expressão dos fatores de transcrição NFκB e NFAT, que se unem ao

LTR proviral e iniciam a transcrição do genoma do HIV. Os primeiros transcritos virais são processados extensivamente, produzindo mRNAs processados codificando muitas proteínas regulatórias, incluindo Tat e Rev. Tat aumenta a transcrição do provírus e une-se a transcritos de RNA, estabilizando-os em uma forma que permita a sua tradução. Rev une-se aos transcritos de RNA e os transporta ao citosol. À medida que os níveis de Rev aumentam, transcritos menos processados e sem processamento são transportados ao citosol. Os transcritos não-processados e processados em um único sítio codificam as proteínas estruturais do vírus, e os transcritos sem processamento, que também são os novos genomas virais, são empacotados com essas proteínas para formar as novas partículas virais.

Figura 12.24 A organização genômica do HIV. Assim como todos os retrovírus, o HIV-1 possui um genoma de RNA flanqueado por longas repetições terminais (LTR), envolvidas na integração e na regulação do genoma viral. O genoma pode ser lido em três fases, e vários genes dos vírus se sobrepõem em diferentes fases de leitura. Isso permite ao vírus codificar muitas proteínas em um genoma pequeno. Os três principais produtos proteicos – Gag, Pol e Env – são sintetizados por todos os retrovírus infecciosos. A figura indica as funções conhecidas dos diferentes genes e seus produtos. Os produtos de *gag*, *pol* e *env* estão presentes na partícula madura do vírus, junto com seu RNA viral. Os RNAs mensageiros das proteínas Tat, Rev e Nef são produzidos pelo processamento dos transcritos virais, de modo que seus genes são divididos no genoma viral. No caso de Nef, somente um éxon, mostrado em amarelo, é traduzido.



12-27 A replicação do HIV ocorre somente nas células T ativadas

A produção de partículas virais infecciosas a partir de um provírus HIV integrado é estimulada pela ativação das células T. Isso induz os fatores de transcrição NFκB e NFAT, que se liga aos promotores no LTR do vírus, iniciando, assim, a transcrição do RNA viral pela RNA polimerase II celular. Esse transcrito é processado de várias maneiras para produzir mRNA para as proteínas virais. As proteínas Gag e Gag-Pol são traduzidas a partir de mRNA não-processados; Vif, Vpr, Vpu e Env são traduzidas a partir de um único mRNA processado; Tat, Rev e Nef são traduzidas a partir de diferentes transcritos do mesmo mRNA. Tat aumenta a transcrição do RNA viral do provírus pelo complexo RNA polimerase II. Então, une-se à região de ativação transcricional (TAR) na extremidade 5' do provírus formando um complexo com a ciclina T1 e seu parceiro, a ciclina dependente de quinase 9 (CDK9), para formar um complexo que fosforila a RNA polimerase e estimula a elongação do RNA. A expressão do complexo ciclina T1-CDK9 está aumentada nas células T ativadas, em comparação às células T quiescentes. Junto com a expressão aumentada de NFκB e NFAT em células T ativadas, isso poderia explicar a capacidade do HIV de permanecer dormente nas células T restantes e de replicar-se em células T ativadas (Figura 12.25).

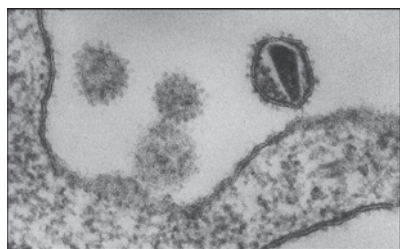


Figura 12.25 HIV replica-se em células T CD4 ativadas. Um vírion completo pode ser visto à direita. (Fotografia, cortesia de H. Gelderblom.)

As células eucarióticas possuem mecanismos para evitar a exportação de transcritos de mRNA processados incompletamente do núcleo celular. Isso pode ser um problema para um retrovírus, que depende da exportação de espécies de mRNA não-processado, ou processados em um único ou vários sítios, para traduzir todas as proteínas virais. A proteína Rev é a solução viral para esse problema. A exportação do núcleo e a tradução das três proteínas do HIV, Tat, Nef e Rev, codificadas por transcritos completamente processados de mRNA, ocorrem precocemente após a infecção viral por meio dos mecanismos celulares normais de exportação do mRNA do hospedeiro. Assim, a proteína expressa Rev entra no núcleo e se liga a uma sequência de RNA viral específica, conhecida por elemento de resposta à Rev (RRE). Na presença de *rev*, o RNA é exportado do núcleo antes que possa ser processado, de forma que as proteínas estruturais e o RNA genômico possam ser

processados. A Rev também se liga a uma proteína de transporte do hospedeiro chamada de Crm1, que ativa uma via do hospedeiro para exportar espécies de mRNA através de poros para o citoplasma.

Quando o provírus é ativado pela primeira vez, os níveis de Rev são baixos, e os transcritos são translocados lentamente do núcleo, podendo ocorrer múltiplos processamentos. Assim, são produzidos mais Tat e Rev; a Tat, por sua vez, assegura que mais transcritos virais sejam produzidos. Posteriormente, quando os níveis de Rev já estão elevados, os transcritos são translocados rapidamente do núcleo, não-processados ou com um único processamento. Esses transcritos não-processados ou com um único processamento são traduzidos para produzir os componentes estruturais do núcleo e envelope viral, junto com transcriptase reversa, integrase e protease viral, todos necessários para produzir novas partículas virais. Os transcritos completos sem processamento, que são exportados do núcleo tardiamente no ciclo infeccioso, são necessários à tradução de *gag* e *pol* e são também destinados a serem empacotados com as proteínas, constituindo o genoma de RNA das novas partículas virais.

O sucesso da replicação viral também depende das proteínas Nef, Vif, Vpr e Vpu. Vif (fator de infectividade viral) é uma proteína que se liga ao RNA e se acumula no citoplasma e na membrana plasmática das células infectadas. Vif age para evadir a defesa natural celular contra retrovírus. As células expressam a citidina deaminase APOBEC, que pode ser incorporada aos vírions. Essa enzima, que pertence à mesma família que a citidina deaminase induzida por ativação (AID) (ver Seção 12-10), cataliza a conversão de deoxicitidina em deoxiuridina na primeira fita do cDNA viral transcrito por transcrição reversa, portanto, destruindo sua capacidade de codificar proteínas virais. Vif induz o transporte de APOBEC aos proteossomos, onde é degradado. A expressão de Nef (fator de regulação negativo) inicialmente no ciclo viral do vírus induz a ativação das células T e o estabelecimento de um estado persistente de infecção pelo HIV. Nef inibe a expressão de moléculas de classe I na superfície das células infectadas, tornando-as, assim, menos suscetíveis à morte por linfócitos T citotóxicos. Também inibe a apresentação dos peptídeos no contexto do MHC de classe II nas células T CD4, inibindo a geração de uma resposta imune antiviral. A função de Vpr (proteína viral R) não é completamente compreendida, mas apresenta várias atividades que aumentam a produção viral e liberação. Vpu (proteína viral U) é única em HIV-1 e variantes de SIV e é requerida para a maturação da progênie e sua liberação eficiente.

12-28 O tecido linfóide é o principal reservatório da infecção por HIV

Embora a carga e o metabolismo viral sejam geralmente medidos pela detecção do RNA viral presente em partículas virais no sangue, o principal reservatório da infecção pelo HIV é o tecido linfóide, no qual as células T CD4, os monócitos, os macrófagos e as células dendríticas infectados são encontrados. Além disso, o HIV é aprisionado na forma de complexos imunes na superfície das células dendríticas foliculares nos centros germinais. Essas células, em si, não são infectadas, mas podem agir como um depósito de vírions inativos. Outros reservatórios potenciais para o HIV-1 que podem contribuir à persistência da infecção a longo prazo são células infectadas no sistema nervoso central, o sistema gastrointestinal e o trato masculino urogenital.

De estudos de pacientes que receberam tratamento medicamentoso, foi estimado que mais de 95% do vírus que pode ser detectado no plasma é derivado de células T CD4 infectadas produtivamente, que têm uma meia-vida muito breve de cerca de dois dias (ver Figura 12.27). Os linfócitos CD4 produtivamente infectados são encontrados nas áreas de células T do tecido linfóide, e acredita-se que são eles que sucumbem à infecção ao serem ativados em uma resposta imune. Infelizmente, observou-se que as células T CD4 de memória latentemente infectadas apresentaram uma meia-vida extremamente longa de cerca de 44 meses. Isso nos diz que a terapia medicamentosa pode não ser capaz de eliminar a infecção pelo

HIV e que necessitará ser aplicada durante toda a vida. Além das células infectadas produtivas ou latentemente, existe ainda uma grande população de células infectadas por provírus defeituosos, as quais não são fonte de vírus infeccioso.

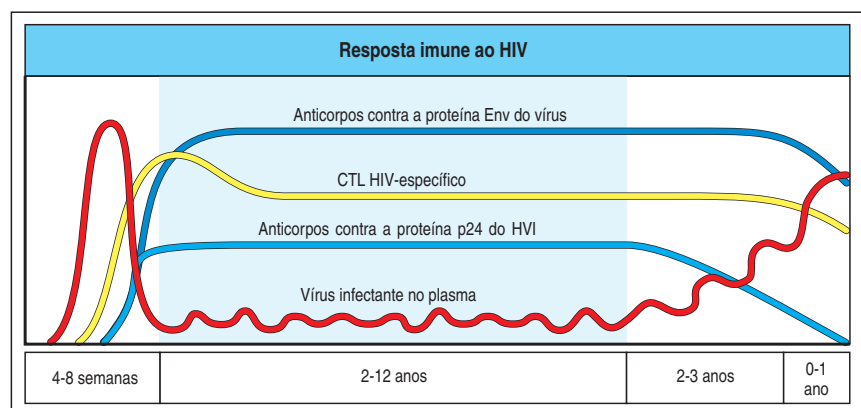
Os macrófagos e as células dendríticas parecem ser capazes de abrigar o vírus em replicação sem serem necessariamente mortas por eles; assim, acredita-se que esse é um importante reservatório de infecção. Essas células também atuam como um meio de disseminação do vírus a outros tecidos, como o cérebro. Embora a função dos macrófagos como células apresentadoras de antígenos não pareça estar comprometida pela infecção com o HIV, acredita-se que o vírus produza padrões anormais de secreção de citocinas que poderiam ser responsáveis pela fraqueza que comumente ocorre em pacientes com AIDS mais tardiamente na doença.

12-29 Uma resposta imune controla, mas não elimina o HIV

A infecção pelo HIV gera uma resposta imune adaptativa que contém o vírus, mas apenas raramente o elimina. A evolução de vários elementos na resposta imune adaptativa ao HIV é mostrada, em conjunto com os níveis plasmáticos de vírus infecciosos, na Figura 12.26. A fase aguda inicial que ocorre à medida que a resposta imune adaptativa se desenvolve é seguida por uma fase crônica semiestável que eventualmente culmina na AIDS. Atualmente acredita-se que a citopaticidade mediada por vírus é muito importante durante o início da infecção e isso resulta na depleção substancial de células T CD4, em particular nas mucosas dos tecidos. Após a fase inicial, há uma boa recuperação, porém os linfócitos citotóxicos dirigidos contra células infectadas pelo HIV, ativação imune (direta e indireta), citopaticidade e insuficiente regeneração de células T se combinam para estabelecer o estado crônico, durante o qual a imunodeficiência se desenvolve. Nesta seção, vamos considerar os papéis das células T CD8 citotóxicas, das células T CD4, dos anticorpos e dos fatores solúveis na resposta imune contra a infecção pelo HIV que não tem controlado a infecção.

A capacidade dos linfócitos T citotóxicos em destruir células infectadas por HIV é demonstrada por estudos das células do sangue periférico de indivíduos infectados, nas quais as células T citotóxicas específicas para peptídeos virais podem ser observadas lisando as células infectadas *in vitro*. Também foi demonstrado que as células T citotóxicas invadem sítios de replicação do HIV *in vivo* e que essas poderiam ser responsáveis, em teoria, pela morte de muitas células infectadas antes que um vírus infeccioso possa ser liberado; dessa forma, a carga viral é mantida em níveis quase-estáveis que são característicos do período assintomático. Evidência para a importância clínica das células T CD8 citotóxicas no controle das células infectadas por HIV veio de estudos que relacionaram os números e a atividade das células T CD8 com a carga viral. Uma correlação inversa foi encontrada entre o número de células T CD8, que carregam um receptor específico para um peptídeo de HIV restrito ao HLA-A2, e a carga plasmática de RNA viral. Similarmente, pacientes com níveis elevados de células T CD8 HIV-específicas mostraram uma progressão

Figura 12.26 A resposta imune ao HIV. O vírus infectante está presente em títulos relativamente baixos no sangue periférico dos indivíduos infectados durante uma prolongada fase assintomática, porém é replicado persistentemente nos tecidos linfóides. Durante esse período, as contagens de células T CD4 diminuem gradualmente, embora os anticorpos e as células T CD8 citotóxicas dirigidos contra o vírus permaneçam em altos níveis. A figura mostra duas respostas humorais diferentes, uma contra a proteína do envelope (Env) e outra contra a proteína p24 do núcleo viral. Eventualmente, os níveis de anticorpos e linfócitos T citotóxicos HIV-específicos (CTLs) também decrescem, ocorrendo um progressivo aumento de vírus HIV infectante no sangue periférico.



mais lenta da doença do que aqueles indivíduos com baixos níveis. Existe também evidência direta de que, em macacos infectados com o vírus de imunodeficiência de símios (SIV), as células T CD8 citotóxicas controlam as células infectadas pelo retrovírus *in vivo*. O tratamento de animais infectados com anticorpos monoclonais depletadores anti-CD8 foi associado a um grande aumento da carga viral.

Um variedade de fatores produzidos pelas células T CD4, CD8 e NK são importantes na imunidade antiviral. Evidência de uma atividade supressora não-citotóxica das células T CD8 em HIV-1 veio da observação de que em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de indivíduos soropositivos assintomáticos, as células falhavam no processo de replicação *in vitro* do HIV-1, porém a depleção de células T CD8, mas não de outras (por exemplo, células NK) dessa fração de PBMC, ou levar ao aumento na replicação viral. A inibição é mediada por proteínas secretadas. As quimiocinas CCL5, CCL3 e CCL4 são liberadas no sítio da infecção e inibem a disseminação do vírus (sem matar a célula) pela competição das cepas R5 do HIV-1 pela ligação aos correceptores CCR5, ao passo que fatores ainda desconhecidos competem com as cepas R4 pela ligação ao CXCR4. As citocinas como IFN- α e IFN- γ podem também estar envolvidas no controle da disseminação do vírus, porém o mecanismo ainda não está claro.

As células T CD4, além de serem os principais alvos da infecção por HIV, também exercem um importante papel na resposta do hospedeiro às células infectadas pelo HIV, como ilustrado por três evidências complementares. Primeiro, uma correlação inversa foi encontrada entre a força das respostas de células T CD4 proliferativas ao antígeno HIV e a carga viral. Segundo, alguns pacientes que não progridem para a AIDS após a infecção pelo vírus mostraram fortes respostas de células T CD4 proliferativas. Terceiro, o tratamento inicial de indivíduos com infecção aguda utilizando antirretrovirais foi associado a uma recuperação de respostas CD4 proliferativas a antígenos do HIV. Quando essa terapia antirretroviral foi cessada em alguns desses indivíduos, as respostas CD4 persistiram e foram associadas a níveis reduzidos de viremia. Entretanto, a infecção persistiu em todos os pacientes, e é provável que o controle imunológico de infecção tenha falhado. Se as respostas das células T CD4 são essenciais ao controle da infecção pelo HIV, então o fato de que o vírus apresenta tropismo para essas células, matando-as, pode ser a explicação para incapacidade de longa duração da resposta imune do hospedeiro controlar a infecção.

Anticorpos contra os antígenos do envelope viral gp120 e gp41 são produzidos em resposta à infecção, mas, assim como as células T, são incapazes de eliminar a infecção. Os anticorpos reagem de forma bem-sucedida com antígenos purificados *in vitro* e com restos virais, porém, eles ligam-se fracamente a vírions envelopados intactos ou a células infectadas. Isso sugere que a conformação nativa desses antígenos, que são altamente glicosilados, não é acessível aos anticorpos produzidos naturalmente. Há uma forte evidência de que esses anticorpos não podem modificar significativamente a doença estabelecida. Entretanto, a administração passiva de anticorpos contra o HIV pode proteger animais experimentais da infecção mucosa pelo HIV, dando esperanças de que uma vacina efetiva possa ser desenvolvida e, então, evitar novas infecções.

As mutações que ocorrem à medida que o HIV se replica podem permitir que variantes do vírus escapem do reconhecimento por anticorpos neutralizantes ou células T citotóxicas e podem também contribuir para a falha do sistema imune na contenção da infecção a longo prazo. Uma resposta imune é frequentemente dominada por células T específicas para epítomos em particular – os epítomos **imunodominantes** – e mutações nos peptídeos virais de HIV imunodominantes apresentados pelas moléculas do MHC de classe I têm sido encontrados. Os peptídeos mutantes têm sido achados na inibição das células T responsivas a epítomos selvagens, permitindo que ambos os tipos, mutante e selvagem, sobrevivessem. Os peptídeos inibitórios mutantes também foram descritos em infecções pelo vírus da hepatite B, e peptídeos mutantes imunodominantes similares podem contribuir para a persistência de algumas infecções virais.

Infecções	
Parasita	<i>Toxoplasma</i> sp. <i>Cryptosporidium</i> sp. <i>Leishmania</i> sp. <i>Microsporidium</i> sp.
Bactérias intracelulares	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> <i>Salmonella</i> sp.
Fungos	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida</i> sp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i>
Vírus	Herpes simples Citomegalovírus Varicela zoster
Tumores malignos	
Sarcoma de Kaposi – HHV8 Linfoma não-Hodgkin, incluindo linfoma de Burkitt EBV-positivo Linfoma primário do cérebro	

Figura 12.27 Diversos patógenos oportunistas e cânceres podem matar os pacientes com AIDS. As infecções são as principais causas de morte na AIDS, sendo a mais proeminente delas a infecção respiratória causada por *Pneumocystis carinii* e micobactérias. A maioria desses patógenos requer a ativação efetiva dos macrófagos por células T CD4 ou células T citotóxicas efectoras para a defesa do hospedeiro. Os patógenos oportunistas estão presentes no ambiente normal, mas causam doença grave, principalmente em hospedeiros imunocomprometidos, como os pacientes com AIDS e com câncer. Os pacientes com AIDS também são suscetíveis a diversos cânceres raros, como o sarcoma de Kaposi (associado ao vírus do herpes humano (HHV8)) e vários linfomas, sugerindo que a vigilância imune de seus vírus herpes causais, realizada pelas células T, pode normalmente, prevenir esses tumores (ver Capítulo 15).

Uma área em excitante desenvolvimento no estudo da imunidade do HIV é na identificação de um número de proteínas celulares cujo alvo é a replicação do HIV. A enzima APOBEC (ver Seção 12-27) causa alto grau de mutações no cDNA de HIV recém-formado, destruindo sua capacidade de codificar e de replicar. APOBEC é ativa em células T quiescentes, porém é degradada em células T CD4 infectadas, provendo outra razão pela qual as células T CD4 são resistentes à infecção. A poderosa ação antirretroviral de APOBEC tem provocado considerável interesse na procura de pequenas moléculas que interfiram com a degradação induzida pelo vírus. Outra proteína citoplásmica, a TRIM 5α, limita as infecções pelo HIV-1 em macacos rhesus, provavelmente tendo como alvo o capsídeo viral, prevenindo, assim, o desnudamento e a liberação do RNA viral.

12-30 A destruição da função imune como resultado da infecção pelo HIV leva a um aumento na suscetibilidade às infecções oportunistas e, eventualmente, à morte

Quando o número de células T CD4 cai abaixo de um nível crítico, perde-se a imunidade celular e surgem infecções por uma variedade de agentes oportunistas (Figura 12.27). Tipicamente, a resistência é precocemente perdida para espécies do gênero *Candida* oral e para o *Mycobacterium tuberculosis*, manifestando-se como uma prevalência aumentada de candidíase oral e de tuberculose, respectivamente. Mais tarde, os pacientes sofrem de cobreiro, causado pela ativação do herpes zoster latente, de linfomas de células B induzidos pelo EBV e de sarcoma de Kaposi, um tumor das células endoteliais que provavelmente representa uma resposta a ambas as citocinas produzidas na infecção e a uma cepa do vírus do herpes simples denominada HHV-8, identificada nessas lesões. A pneumonia causada pelo fungo *Pneumocystis carinii* é comum e era frequentemente fatal, antes da terapia antifúngica ser aplicada. A coinfeção pelo vírus da hepatite C também é comum e está associada a uma progressão mais rápida da hepatite. Nos estágios finais da AIDS, as infecções com citomegalovírus ou pelo complexo *M. avium* são mais proeminentes. É importante notar que nem todos os pacientes com AIDS manifestam todas essas infecções ou tumores e que existem outros tumores e infecções menos proeminentes, mas ainda significativos. A Figura 12.27 lista uma série de infecções oportunistas e tumores mais comuns, a maioria dos quais é normalmente controlada por uma imunidade mediada por células T CD4, a qual desaparece quando as contagens de células T CD4 se aproximam do zero (ver Figura 12.19).

12-31 Os fármacos que bloqueiam a replicação do HIV levam a uma rápida redução no título do vírus infeccioso e ao aumento de células T CD4

Estudos com fármacos poderosos que bloqueiam completamente o ciclo de replicação do HIV indicam que o vírus está se replicando rapidamente em todas as fases da infecção, incluindo a fase assintomática. Duas proteínas virais, em particular, têm sido o alvo dos fármacos dirigidos à cessação da replicação viral. Essas são a transcriptase reversa viral, a qual é necessária à síntese do provírus, e a protease viral, que cliva as poliproteínas virais para produzir as proteínas do vírion e as enzimas virais. A transcriptase reversa é inibida por análogos de nucleosídeos como a zidovudina (AZT), que foi o primeiro anti-HIV em obter licença nos Estados Unidos. Os inibidores da transcriptase reversa e da protease impedem o estabelecimento de infecção subsequente em células não-infectadas. As células que já estão infectadas continuam a produzir vírions, porque, uma vez que o provírus é produzido, a transcriptase reversa não é mais necessária para fazer novas partículas virais, ao passo que a protease viral atua em um passo mais tardio de maturação do vírus, e a inibição dessa protease não previne a liberação do vírus. Contudo, em ambos os casos, os vírions liberados não são infecciosos, e ciclos posteriores de infecção e replicação são prevenidos.

A introdução da terapia combinada junto com um coquetel de inibidores da protease e análogos de nucleosídeos, também conhecidos como **terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)**, reduziu dramaticamente a mortalidade e a morbidade em pacientes com uma infecção avançada causada pelo HIV nos Estados Unidos entre 1995 e 1997 (Figura 12.28). Muitos pacientes tratados com a HAART mostraram uma rápida e dramática redução na viremia, mantendo eventualmente os níveis do RNA de HIV perto do limite de detecção (50 cópias/mL de plasma) por um longo período (Figura 12.29).

A terapia por HAART é também acompanhada por um lento, porém constante, aumento das células T CD4, apesar de muitos compartimentos do sistema imune permanecerem comprometidos. Embora a HAART seja efetiva no tratamento da infecção pelo HIV, o efeito máximo dessa terapia é prevenido pelos reservatórios virais estabelecidos no início da infecção. O término da terapia por HAART leva a um rápido aumento da multiplicação viral, implicando que os pacientes precisam de tratamento de forma indefinida. Finalmente, devido aos sérios efeitos secundários e custos, a terapia HAART não é permitida para a maioria das pessoas.

Não está claro como as partículas virais são removidas tão rapidamente da circulação após o início da terapia pela HAART. O mais provável parece ser que são opsonizados por anticorpos específicos e complemento e removidos por células fagocíticas do sistema fagocítico mononuclear. As partículas de HIV opsonizadas podem ser aprisionadas na superfície de células dendríticas foliculares nos folículos linfoides, que, sabe-se, capturam os complexos antígeno:anticorpo e os retêm por longos períodos.

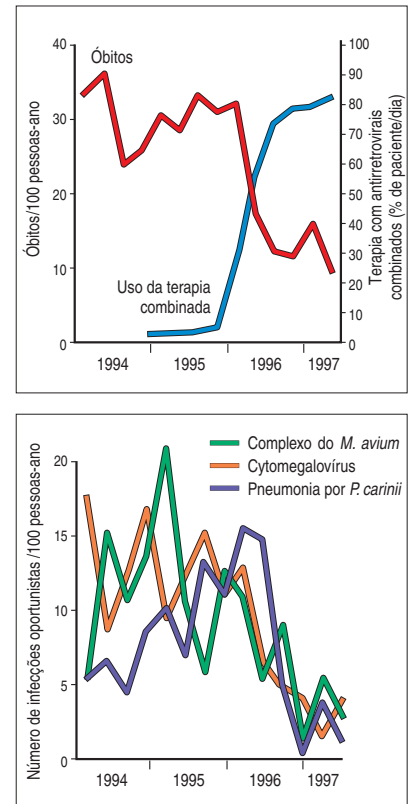


Figura 12.28 A morbidade e a mortalidade da infecção avançada pelo HIV caem nos EUA em paralelo à introdução da terapia antirretroviral combinada. O gráfico superior mostra o número de óbitos, expressos a cada trimestre como óbitos/100 pessoas-ano. O gráfico inferior mostra a diminuição de infecções oportunistas causadas por citomegalovírus, *Pneumocystis carinii* e *Mycobacterium avium*, durante o mesmo período de tempo. (Figura com base em dados de F. Palella.)

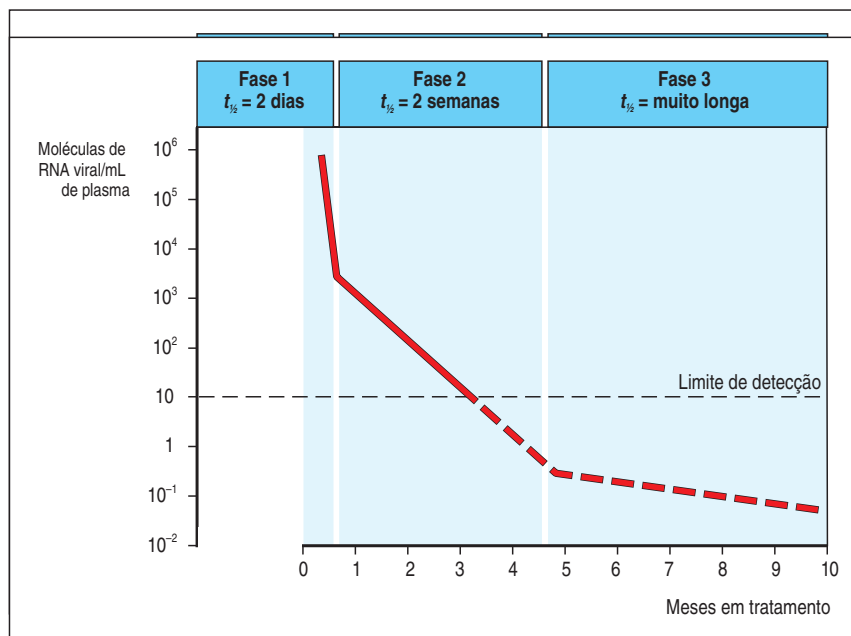


Figura 12.29 Decaimento viral durante a farmacoterapia. A produção de novas partículas virais pode ser interrompida por períodos prolongados mediante combinações de inibidores da protease e da transcriptase reversa viral. Após o início desse tratamento, a produção viral é diminuída quando essas células morrem e nenhuma nova célula é infectada. A meia-vida de decaimento viral ocorre em três fases. A primeira fase tem uma meia-vida de aproximadamente dois dias, refletindo a meia-vida das células T CD4 produtivamente infectadas e dura cerca de duas semanas, período durante o qual a produção viral declina à medida que os linfócitos que foram produtivamente infectados no início do tratamento morrem. Os vírus liberados são rapidamente eliminados da circulação, onde sua meia-vida ($t_{1/2}$) é de seis horas, e ocorre um decréscimo de mais

de 95% nos níveis de vírus plasmáticos durante a primeira fase. A segunda fase dura cerca de seis meses e tem uma meia-vida de aproximadamente duas semanas. Durante essa fase, o vírus é liberado de macrófagos infectados e de células T CD4 em repouso, com infecção latente, estimuladas a dividir-se e a desenvolver infecção produtiva. Acredita-se que exista uma terceira fase, de duração desconhecida, que resulta da reativação do provírus integrado nas células T de memória e outros reservatórios de infecção prolongada. Esse reservatório de células latentemente infectadas pode permanecer presente por muitos anos. A medida dessa fase de decaimento viral é impossível no momento, pois os níveis plasmáticos virais estão abaixo dos níveis detectáveis (linha pontilhada). (Dados cortesia de G.M. Shaw.)

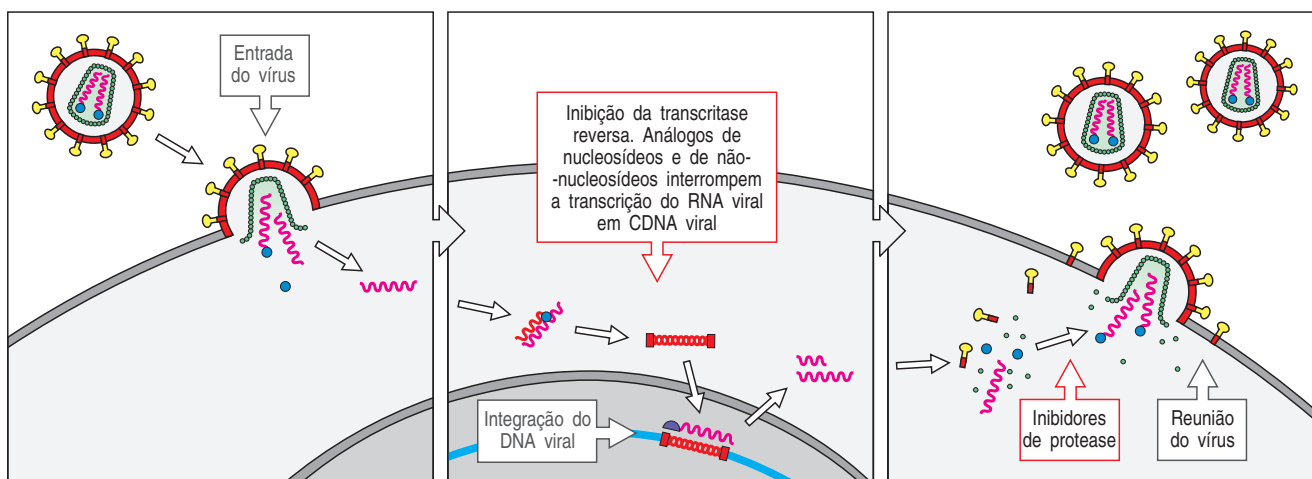
Outro aspecto levantado pelos estudos realizados com esse tratamento é o efeito da replicação do HIV sobre a dinâmica populacional das células T CD4. O declínio na viremia plasmática é acompanhado por um estado de equilíbrio nas contagens de linfócitos T CD4 no sangue periférico: qual é a fonte das novas células T CD4 que surgem uma vez que o tratamento é iniciado? Três mecanismos complementares foram estabelecidos para a recuperação do número de células T CD4. O primeiro desses diz respeito à redistribuição de células T CD4 de memória, a partir de tecidos linfoides, na circulação, à medida que a replicação viral é controlada; isso ocorre dentro de semanas após o início do tratamento. O segundo mecanismo baseia-se na redução dos níveis normais de ativação imune, uma vez que a infecção pelo HIV está controlada, associada à redução na morte de células T CD4 infectadas realizada por linfócitos T citotóxicos. O terceiro mecanismo é muito mais lento e é causado pelo surgimento de novas células T virgens a partir do timo. Apesar de o timo atrofiar-se com a idade, existem evidências de que essas células são de origem tímica a partir da observação de que elas possuem círculos de excisão de rearranjos do receptor de célula T (TRECs) (ver Seção 4-9).

Outras maneiras de eliminar esses reservatórios também têm sido exploradas porque estes representam a principal causa de falha na erradicação do vírus pelo tratamento medicamentoso. Uma estratégia inclui a administração de citocinas como IL-2, IL-6 e TNF- α que favorecem a transcrição e a replicação viral em células que apresentam o vírus de forma latente, facilitando, portanto, a ação da HAART. A IL-2 é uma das poucas citocinas que ativam as células T e que tem sido testada no tratamento da AIDS para reforçar o sistema imune depletado. Apesar de falta de efeito na eliminação do RNA do HIV-1, o tratamento com a IL-2 induz aproximadamente um aumento seis vezes maior na contagem de células T CD4 quando administrado na terapia combinada com antirretrovirais, onde o aumento é predominantemente nas células T virgens e não em células T de memória. Se a IL-2 terá um efeito benéfico na clínica ainda deve ser testado, particularmente em relação aos efeitos colaterais, incluindo sintomas tipo gripe, congestão dos seios nasais, baixa pressão sanguínea e toxicidade hepática. As etapas do ciclo do HIV consideradas como alvos terapêuticos são ilustradas na Figura 12.30.

Figura 12.30 Possíveis alvos para a interferência do HIV com o ciclo viral. A princípio, o HIV poderia ser atacado pelos fármacos terapêuticos em vários pontos no seu ciclo celular, entrada do vírus, inibição da transcriptase reversa, inserção do cDNA viral no DNA celular pela integrase viral, clivagem das poliproteínas pela protease viral e empacotamento e liberação dos vírions infectivos. Até o momento, somente os que inibem a transcriptase reversa e a ação da protease têm sido desenvolvidas. Há oito inibidores análogos de nucleases e três inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa disponíveis e sete inibidores de protease. A terapia combinada utilizando diferentes tipos de fármacos é mais efetiva do que usando um tipo único.

12-32 O HIV acumula muitas mutações no curso da infecção em um único indivíduo, e o tratamento medicamentoso é logo seguido pelo surgimento de variantes virais resistentes ao fármaco

A rápida replicação do HIV, com a geração de 10^9 a 10^{10} vírions por dia, acoplada a uma taxa de mutação de aproximadamente 3×10^{-5} por base nucleotídica por ciclo de replicação, leva à produção de muitas variantes de HIV em um único paciente infectado no curso de um dia. A alta taxa de mutação é consequência do fato de



que a replicação do genoma retroviral depende de etapas sujeitas a erros. A transcriptase reversa não possui mecanismos de reparo associados às DNA polimerases celulares, e, assim, os genomas RNA dos retrovírus são copiados em DNA com uma fidelidade relativamente baixa. A transcrição do DNA proviral em cópias de RNA pela RNA polimerase II é, de modo similar, um processo de baixa fidelidade. Um vírus persistente com replicação rápida que passa por essas duas etapas repetidamente, durante uma infecção, pode acumular muitas mutações, e numerosas variantes do HIV, algumas vezes referidas como **quase-espécies**, são encontradas em um único indivíduo infectado. Este fenômeno foi reconhecido pela primeira vez no HIV, mas, desde então, comprovou ser comum aos outros lentivírus.

Como consequência de sua alta variabilidade, o HIV rapidamente desenvolve resistência aos antivirais. Quando são administrados, variantes do vírus com mutações conferindo resistência aos seus efeitos emergem e se expandem até que os níveis anteriores de vírus plasmáticos sejam retomados. A resistência a alguns inibidores da protease requerem uma única mutação e surge após alguns dias (Figura 12.31). A resistência a alguns dos análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa desenvolve-se, de forma similar, em um curto espaço de tempo. Em contraste, a resistência ao nucleosídeo zidovudina leva meses para desenvolver-se, já que requer três ou quatro mutações na transcriptase reversa viral. Como resultado do surgimento relativamente rápido de resistência a todos os anti-HIV conhecidos, o tratamento medicamentoso bem-sucedido depende de uma terapia combinada (ver Seção 12-31). Também pode ser importante o tratamento precoce da infecção, reduzindo, assim, as chances de uma variante do vírus acumular todas as mutações necessárias para resistir ao coquetel inteiro.

12-33 A vacinação contra o HIV é uma solução atraente, mas apresenta muitas dificuldades

O desenvolvimento de uma vacina segura e efetiva para a prevenção da infecção pelo HIV e da AIDS é um objetivo atraente, mas seu desenvolvimento está cheio de dificuldades que não foram enfrentadas no desenvolvimento de vacinas contra outras doenças. O principal problema reside na natureza da infecção em si, apresentando um vírus que se prolifera extremamente rápido e causa infecção sustentada face às fortes respostas das células T citotóxicas e anticorpos. O desenvolvimento de vacinas que possam ser administradas a pacientes já infectados, que estimulem a resposta imune e impeçam a progressão em AIDS, tem sido considerado, assim como vacinas profiláticas que possam ser dadas para prevenir uma infecção inicial. O desenvolvimento de uma vacinação terapêutica naqueles já doentes seria extremamente difícil. Como discutimos, o HIV evolui em pacientes individuais pela vantagem proliferativa seletiva de vírions mutantes que escapam do reconhecimento por anticorpos e linfócitos T citotóxicos. A capacidade do vírus em persistir na forma latente como um provírus transcrionalmente silencioso, invisível ao sistema imune, pode impedir que o sistema imune elimine a infecção, uma vez ela tenha sido estabelecida.

Existe mais esperança em relação à vacinação profilática para prevenir novas infecções. Mesmo assim, a falta de efeito da resposta imune normal e os desvios na diversidade de sequências entre as cepas de HIV na população propõem um grande desafio. Os pacientes infectados com uma cepa viral não parecem ser resistentes a outras cepas virais próximas, descartando a possibilidade de uma vacina única. Por exemplo, um paciente infectado com o HIV-1 clade AE foi tratado com sucesso por 28 meses, porém 3 meses após o fim do tratamento contraiu uma infecção com a clade B do HIV-1 como resultado de ter tido relações sexuais no Brasil, onde essa clade é endêmica. Casos de superinfecção, onde duas cepas infectam a mesma célula, têm sido descritos. Outro sério problema é nossa incerteza sobre que forma deve assumir a imunidade protetora ao HIV. Não se sabe se anticorpos, respostas de células T CD4 ou linfócitos T CD8 citotóxicos, ou todos os três, são necessários para adquirir imunidade protetora, e que epítomos podem fornecer os alvos da imunidade protetora.

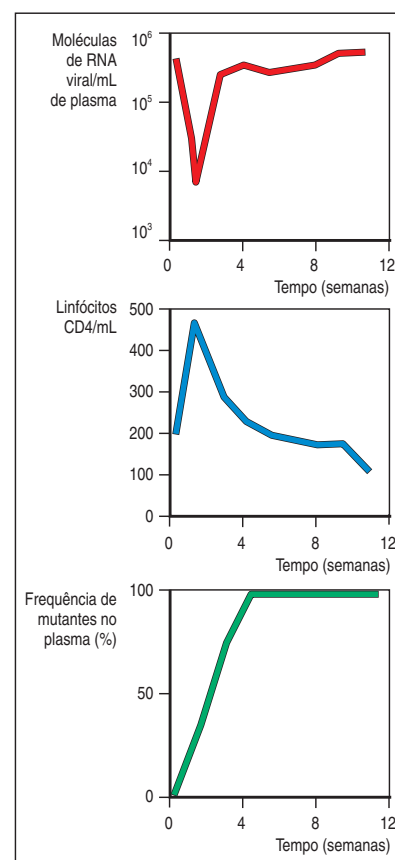


Figura 12.31 A resistência do HIV aos inibidores de proteases desenvolve-se rapidamente. Após a administração de um único inibidor de protease a um paciente com HIV, ocorre uma queda brusca dos níveis plasmáticos de RNA viral, com uma meia-vida de aproximadamente dois dias (quadro superior). Isso é acompanhado por um aumento inicial no número de células T CD4 no sangue periférico (quadro central). Dias após o início do uso do fármaco, variantes mutantes resistentes podem ser detectadas no plasma (quadro inferior) e em linfócitos sanguíneos periféricos. Depois de apenas quatro semanas de tratamento, os níveis de RNA viral e linfócitos CD4 retornam aos níveis basais pré-fármaco, e 100% do HIV plasmático apresenta-se como mutante resistente ao fármaco.

Em contraste com essas expectativas pessimistas, existem motivos para se ter esperança de que vacinas bem-sucedidas possam ser desenvolvidas. De interesse especial são os raros grupos de pessoas que foram expostas com frequência suficiente ao HIV para serem infectadas, mas que não desenvolveram a doença. Em alguns casos, isso é devido a uma deficiência herdada no receptor de quimiocina usado como correceptor para a entrada do HIV (ver Seção 12-25). Contudo, esse receptor mutante de quimiocina não aparece na África, onde tal grupo foi identificado. Um pequeno grupo de prostitutas do Gâmbia e do Quênia, as quais se estima terem sido expostas a muitos parceiros masculinos portadores de HIV a cada mês por até cinco anos, não apresentou respostas de anticorpos, mas possuía respostas de linfócitos T citotóxicos a uma série de epítomos peptídicos do HIV. Essas mulheres parecem ter sido naturalmente imunizadas contra o HIV. Entretanto, o acompanhamento de algumas delas mostrou que em torno de 10% adquiriram a infecção pelo HIV subsequentemente. De maneira paradoxal, observou-se que a infecção pelo HIV ocorreu mais em mulheres que tinham reduzido sua atividade sexual, portanto sua exposição regular ao vírus. Uma possível explicação para esse fato é que a ausência de uma repetida exposição antigênica ao HIV levou à perda da resposta de células T citotóxicas, deixando as mulheres suscetíveis à infecção.

Várias estratégias estão sendo testadas tentando-se desenvolver vacinas contra o HIV. Muitas vacinas realizadas com sucesso contra outras doenças virais contêm uma cepa viva atenuada do vírus, que pode estimular uma resposta imune, porém não causa a doença (ver Seção 15-23). Existem dificuldades substanciais que devem ser superadas para o desenvolvimento de vacinas vivas atenuadas contra o HIV, sendo que uma das preocupações é a recombinação entre as cepas de vacina e os tipos selvagens do vírus, levando a reversão a um fenótipo virulento. Uma abordagem alternativa é a utilização da vacinação com DNA, uma técnica que discutimos na Seção 15-27. A vacinação de DNA contra o HIV seguida da administração de um reforço de uma vacina recombinante modificada, contendo antígenos de HIV, tem sido realizada em experimentos-piloto, sendo que o resultado foi bem-sucedido na prevenção da infecção por um desafio intrarretal administrado 7 meses após a vacinação de reforço. Entretanto, para cada avanço na rota de vacinação para o HIV, existe um recuo. Um grupo de macacos rhesus foi vacinado com uma vacina de DNA em conjunto com uma proteína de fusão IL-2 e, então, desafiado com um vírus híbrido patogênico HIV-SIV. Um dos macacos, seis meses após o desafio, desenvolveu uma doença semelhante à AIDS, que foi associada ao surgimento de um vírus mutante portador de uma mutação pontual em um epítipo *Gag* imunodominante reconhecido por células T citotóxicas. Esse é um importante exemplo da capacidade do HIV em escapar do controle imune sob a pressão seletiva de uma resposta de linfócito T citotóxico.

As vacinas de subunidades, que induzem imunidade somente a algumas proteínas do vírus, também têm sido produzidas. Uma delas foi desenvolvida a partir da proteína de envelope gp120 e testada em chimpanzés. Essa vacina provou ser específica à cepa precisa do vírus utilizado para fazê-la, sendo inútil na proteção contra a infecção natural. As vacinas de subunidades também são menos eficientes na indução de respostas prolongadas das células T citotóxicas. Apesar desses resultados em chimpanzés, uma vacina recombinante da proteína gp120 foi utilizada em voluntários humanos não-infectados. Um pequeno número de voluntários contraiu depois a infecção pelo HIV-1, sendo que o curso da doença não foi alterado pela vacinação prévia.

Além de todos os obstáculos biológicos para o desenvolvimento de vacinas efetivas contra o HIV, existem difíceis aspectos éticos. Não seria ético conduzir um teste de vacinas sem tentar, ao mesmo tempo, minimizar a exposição de uma população vacinada ao vírus em si. Contudo, a efetividade de uma vacina somente pode ser avaliada em uma população na qual a taxa de exposição ao vírus é alta o suficiente para avaliar se a vacinação protege contra a infecção. Isso significa que os estudos iniciais de vacinas devem ser conduzidos em países onde a incidência da infecção é muito alta e as medidas de saúde pública não tiveram sucesso em reduzir a disseminação do HIV.

12-34 A prevenção e a educação são um modo de controlar a disseminação do HIV e da AIDS

O único meio conhecido pelo qual podemos nos proteger contra a infecção pelo HIV é evitar o contato com fluidos orgânicos, como sêmen, sangue ou hemoderivados, ou leite materno de pessoas que estão infectadas. Na verdade, foi repetidamente demonstrado que essa precaução, simples o bastante no mundo desenvolvido, é suficiente para prevenir a infecção, pois os profissionais da saúde que cuidam de pacientes com AIDS por longos períodos de tempo não apresentam soroconversão ou sinais da doença.

Entretanto, para que essa estratégia funcione, deve haver a possibilidade de testar-se periodicamente todas as pessoas em risco de contrair o HIV, de modo que possam ser tomadas as precauções necessárias para evitar a passagem do vírus para outros indivíduos. Isso, por sua vez, demanda forte confidencialidade e respeito mútuo. Uma barreira ao controle do HIV é a relutância dos indivíduos em descobrir se estão infectados, especialmente porque uma das consequências de um teste HIV positivo é a estigmatização da sociedade. Como resultado, os indivíduos infectados podem infectar muitos outros sem saber. Em contrapartida, há o sucesso da terapia com combinações de novas terapias (ver Seção 12-31), que fornece um incentivo para os indivíduos potencialmente infectados identificarem a presença da infecção para obterem os benefícios do tratamento. A responsabilidade está no centro da prevenção da AIDS, e uma lei garantindo os direitos das pessoas infectadas pelo HIV pode encorajar muito esse comportamento de responsabilidade. O problema nas nações menos desenvolvidas, nas quais as precauções sanitárias elementares são extremamente difíceis de estabelecer, é mais profundo.

Resumo

A infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é a causa da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Essa epidemia mundial está, atualmente, disseminando-se de modo alarmante, em especial por meio dos contatos heterossexuais em países menos desenvolvidos. O HIV é um retrovírus envelopado que se replica nas células do sistema imune. A penetração viral requer a presença de CD4 e de um receptor de quimiocina particular, e o ciclo viral depende de fatores de transcrição encontrados nas células T ativadas. A infecção com o vírus HIV causa uma perda das células T CD4 e uma viremia aguda que cede rapidamente à medida que as respostas das células T citotóxicas se desenvolvem, mas a infecção pelo HIV não é eliminada por essa resposta imune. As células não-infectadas se tornam ativas e subsequentemente morrem, o que é uma característica-chave para distinguir o HIV das infecções naturais não-patogênicas que ocorrem nos primatas africanos pelos vários SIVs. O HIV estabelece um estado de infecção persistente no qual o vírus se replica continuamente nas células recém-infectadas. O atual tratamento consiste em combinações de inibidores da protease viral e análogos de nucleosídeos que inibem a transcriptase reversa, causando uma rápida diminuição nos níveis virais e um lento aumento nas contagens de células T CD4. O principal efeito da infecção pelo HIV é a destruição das células T CD4, que ocorre por meio dos efeitos citopáticos diretos do HIV e da morte pelas células T CD8 citotóxicas. À medida que as contagens de células T CD4 diminuem, o corpo torna-se progressivamente mais suscetível às infecções oportunistas. Eventualmente, a maioria dos indivíduos infectados pelo HIV desenvolve AIDS e morre; uma pequena minoria (3-7%), entretanto, permanece sadia por muitos anos, sem nenhum sinal de doença aparente pela infecção. Esperamos aprender com esses indivíduos como a infecção pelo HIV pode ser controlada. A existência dessas pessoas e de outras que parecem ser naturalmente imunizadas contra a infecção nos dá esperanças de que será possível desenvolver uma vacina eficaz contra o HIV.

Resumo do Capítulo 12

Enquanto a maioria das infecções induz uma imunidade protetora, a maioria dos patógenos bem-sucedidos desenvolve um meio de evadir ao menos parte da resposta imune efetiva, e alguns causam doença séria e persistente. Além disso, alguns indivíduos possuem deficiências hereditárias em diferentes componentes do sistema imunológico, tornando-se altamente suscetíveis a certos tipos de agentes infecciosos. A infecção persistente e a imunodeficiência ilustram a importância da imunidade inata e adaptativa na defesa efetiva do hospedeiro contra a infecção e apresentam grandes desafios para a futura pesquisa imunológica. O vírus da imunodeficiência humana (HIV), que leva à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), combina as características de um agente infeccioso persistente com a capacidade de criar imunodeficiência no hospedeiro humano, uma combinação normalmente letal para o paciente. A chave para combater novos agentes como o HIV é avançar na nossa compreensão das propriedades básicas do sistema imunológico e de seu papel no combate às infecções.

Teste seu conhecimento

- 12.1 Liste as diferentes formas de escape do vírus do sistema imune. Quais dessas estratégias levam à infecção crônica e por quê?
- 12.2 Discuta os fatores que permitem que os herpes vírus mantenham infecções latentes no hospedeiro e como ocorre a reativação de forma que o vírus possa disseminar-se de um hospedeiro a outro.
- 12.3 Considerando o que você aprendeu sobre a infecção causada por *Leishmania* em outros capítulos (p. ex., Capítulos 8 e 10), discuta como o acúmulo de células T_{reg} na derme é capaz de prejudicar a eliminação do patógeno desse local.
- 12.4 Acredita-se que o vírus da hepatite C interfere com a ativação e a maturação das células dendríticas. (a) Como isso permite que o vírus estabeleça uma infecção crônica? (b) De que outra forma o HCV poderia evadir a resposta imune?
- 12.5 Discuta a importância geral de uma resposta de células T CD4 e de citocinas balanceada *versus* polarizada em uma infecção. Ilustre sua resposta nomeando um patógeno. Em que doença é mais benéfico uma resposta polarizada e por quê?
- 12.6 Liste as causas de imunodeficiências afetando os linfócitos T. Por que essas geralmente afetam as repostas imunes de forma mais severa que as deficiências envolvendo somente os linfócitos B?
- 12.7 O que as pessoas com imunodeficiência hereditária e imunodeficiência adquirida nos ensinam sobre o mecanismo normal de proteção do hospedeiro contra a tuberculose?
- 12.8 Como a infecção pelo vírus HIV causa a AIDS?
- 12.9 Por que é difícil criar uma vacina contra o HIV?
- 12.10 Por que a infecção pelo HIV não pode ser curada por terapia medicamentosa?

Referências gerais

- Chapel, H., Geha, R., and Rosen, F.: **Primary immunodeficiency diseases: an update.** *Clin. Exp. Immunol.* 2003, **132**:9–15.
- Cohen, O.J., Kinter, A., and Fauci, A.S.: **Host factors in the pathogenesis of HIV disease.** *Immunol. Rev.* 1997, **159**:31–48.
- De Cock, K.M., Mbori-Ngacha, D., and Marum, E.: **Shadow on the continent: public health and HIV/AIDS in Africa in the 21st century.** *Lancet* 2002, **360**:67–72.
- De Cock, K.M.: **Epidemiology and the emergence of human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome.** *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 2001, **356**:795–798.
- Fischer, A., Cavazzana-Calvo, M., De-Saint-Basile, G., DeVillartay, J.P., Di-Santo, J.P., Hivroz, C., Rieux-Laucat, F., and Le-Deist, F.: **Naturally occurring primary deficiencies of the immune system.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:93–124.
- Hill, A.V.: **The immunogenetics of human infectious diseases.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:593–617.
- Korber, B., Muldoon, M., Theiler, J., Gao, F., Gupta, R., Lapedes, A., Hahn, B.H., Wolinsky, S., and Bhattacharya, T.: **Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains.** *Science* 2000, **288**:1789–1796.
- Lederberg, J.: **Infectious history.** *Science* 2000, **288**:287–293.
- McNicholl, J.M., Downer, M.V., Udhayakumar, V., Alper, C.A., and Swerdlow, D.L.: **Host–pathogen interactions in emerging and re-emerging infectious diseases: a genomic perspective of tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B, and cholera.** *Annu. Rev. Public Health* 2000, **21**:15–46.
- Royce, R.A., Sena, A., Cates, W., Jr., and Cohen, M.S.: **Sexual transmission of HIV.** *N. Engl. J. Med.* 1997, **336**:1072–1078.
- Tortorella, D., Gewurz, B.E., Furman, M.H., Schust, D.J., and Ploegh, H.L.: **Viral subversion of the immune system.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:861–926.
- Xu, X.N., Sreanor, G.R., and McMichael, A.J.: **Virus infections: escape, resistance, and counterattack.** *Immunity* 2001, **15**:867–870.
- Zinkernagel, R.M.: **Immunology taught by viruses.** *Science* 1996, **271**:173–178.

Referências por seção

12-1 A variação antigênica permite que os patógenos escapem da imunidade

- Clegg, S., Hancox, L.S., and Yeh, K.S.: **Salmonella typhimurium fimbrial phase variation and FimA expression.** *J. Bacteriol.* 1996, **178**:542–545.
- Cossart, P.: **Host/pathogen interactions. Subversion of the mammalian cell cytoskeleton by invasive bacteria.** *J. Clin. Invest.* 1997, **99**:2307–2311.
- Donelson, J.E., Hill, K.L., and El-Sayed, N.M.: **Multiple mechanisms of immune evasion by African trypanosomes.** *Mol. Biochem. Parasitol.* 1998, **91**:51–66.
- Gibbs, M.J., Armstrong, J.S., and Gibbs, A.J.: **Recombination in the hemagglutinin gene of the 1918 ‘Spanish flu’.** *Science* 2001, **293**:1842–1845.
- Hatta, M., Gao, P., Halfmann, P., and Kawaoka, Y.: **Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses.** *Science* 2001, **293**:1840–1842.
- Kuppers, R.: **B cells under the influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:801–812.
- Laver, G., and Garman, E.: **Virology. The origin and control of pandemic influenza.** *Science* 2001, **293**:1776–1777.
- Ressing, M.E., Keating, S.E., van Leeuwen, D., Koppers-Lalic, D., Pappworth, I.Y., Wiertz, E.J., and Rowe, M.: **Impaired transporter associated with antigen processing-dependent peptide transport during productive EBV infection.** *J. Immunol.* 2005, **174**:6829–6838.
- Rudenko, G., Cross, M., and Borst, P.: **Changing the end: antigenic variation orchestrated at the telomeres of African trypanosomes.** *Trends Microbiol.* 1998, **6**:113–116.

- Seifert, H.S., Wright, C.J., Jerse, A.E., Cohen, M.S., and Cannon, J.G.: **Multiple gonococcal pilin antigenic variants are produced during experimental human infections.** *J. Clin. Invest.* 1994, **93**:2744–2749.
- Webster, R.G.: **Virology. A molecular whodunit.** *Science* 2001, **293**:1773–1775.

12-2 Alguns vírus persistem in vivo, parando de replicar-se até que a imunidade desapareça

- Cohen, J.I.: **Epstein-Barr virus infection.** *N. Engl. J. Med.* 2000, **343**:481–492.
- Ehrlich, R.: **Selective mechanisms utilized by persistent and oncogenic viruses to interfere with antigen processing and presentation.** *Immunol. Res.* 1995, **14**:77–97.
- Garcia Blanco, M.A., and Cullen, B.R.: **Molecular basis of latency in pathogenic human viruses.** *Science* 1991, **254**:815–820.
- Hahn, G., Jores, R., and Mocarski, E.S.: **Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic and myeloid cells.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, **95**:3937–3942.
- Ho, D.Y.: **Herpes simplex virus latency: molecular aspects.** *Prog. Med. Virol.* 1992, **39**:76–115.
- Longnecker, R., and Miller, C.L.: **Regulation of Epstein-Barr virus latency by latent membrane protein 2.** *Trends Microbiol.* 1996, **4**:38–42.
- Macswen, K.F., and Crawford, D.H.: **Epstein-Barr virus—recent advances.** *Lancet Infect. Dis.* 2003, **3**:131–140.
- Mitchell, B.M., Bloom, D.C., Cohrs, R.J., Gilden, D.H., and Kennedy, P.G.: **Herpes simplex virus-1 and varicella-zoster virus latency in ganglia.** *J. Neurovirol.* 2003, **9**:194–204.
- Nash, A.A.: **T cells and the regulation of herpes simplex virus latency and reactivation.** *J. Exp. Med.* 2000, **191**:1455–1458.
- Wensing, B., and Farrell, P.J.: **Regulation of cell growth and death by Epstein-Barr virus.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:77–84.
- Yewdell, J.W., and Hill, A.B.: **Viral interference with antigen presentation.** *Nat. Immunol.* 2002, **2**:1019–1025.

12-3 Alguns patógenos resistem à destruição pelos mecanismos de defesa do hospedeiro ou os exploram para o seu próprio benefício

- Alcami, A., and Koszinowski, U.H.: **Viral mechanisms of immune evasion.** *Trends Microbiol.* 2000, **8**:410–418.
- Arvin, A.M.: **Varicella-zoster virus: molecular virology and virus–host interactions.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2001, **4**:442–449.
- Brander, C., and Walker, B.D.: **Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2000, **3**:379–386.
- Cooper, S.S., Glenn, J., and Greenberg, H.B.: **Lessons in defense: hepatitis C, a case study.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2000, **3**:363–365.
- Connolly, S.E., and Benach, J.L.: **The versatile roles of antibodies in Borrelia infections.** *Nat. Rev. Microbiol.* 2005, **3**:411–420.
- Cosman, D., Fanger, N., Borges, L., Kubin, M., Chin, W., Peterson, L., and Hsu, M.L.: **A novel immunoglobulin superfamily receptor for cellular and viral MHC class I molecules.** *Immunity* 1997, **7**:273–282.
- Gewurz, B.E., Gaudet, R., Tortorella, D., Wang, E.W., and Ploegh, H.L.: **Virus subversion of immunity: a structural perspective.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:442–450.
- Hadler, J.L.: **Learning from the 2001 anthrax attacks: immunological characteristics.** *J. Infect. Dis.* 2007, **195**:163–164.
- Lauer, G.M., and Walker, B.D.: **Hepatitis C virus infection.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:41–52.
- McFadden, G., and Murphy, P.M.: **Host-related immunomodulators encoded by poxviruses and herpesviruses.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2000, **3**:371–378.
- Miller, J.C., and Stevenson, B.: **Borrelia burgdorferi erp genes are expressed at different levels within tissues of chronically infected mammalian hosts.** *Int. J. Med. Microbiol.* 2006, **296** Suppl 40:185–194.

- Park, J.M., Greten, F.R., Li, Z.W., and Karin, M.: **Macrophage apoptosis by anthrax lethal factor through p38 MAP kinase inhibition.** *Science* 2002, **297**:2048–2051.
- Radolf, J.D.: **Role of outer membrane architecture in immune evasion by *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi*.** *Trends Microbiol.* 1994, **2**:307–311.
- Sinai, A.P., and Joiner, K.A.: **Safe haven: the cell biology of nonfusogenic pathogen vacuoles.** *Annu. Rev. Microbiol.* 1997, **51**:415–462.
- 12-4 A imunossupressão ou as respostas imunes inadequadas podem contribuir para a persistência da doença**
- Auffermann-Gretzinger, S., Keffe, E.B., and Levy, S.: **Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection.** *Blood* 2001, **97**:3171–3176.
- Bhardwaj, N.: **Interactions of viruses with dendritic cells: a double-edged sword.** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:795–799.
- Bloom, B.R., Modlin, R.L., and Salgame, P.: **Stigma variations: observations on suppressor T cells and leprosy.** *Annu. Rev. Immunol.* 1992, **10**:453–488.
- Fleischer, B.: **Superantigens.** *APMIS* 1994, **102**:3–12.
- Kanto, T., Hayashi, N., Takehara, T., Tatsumi, T., Kuzushita, T., Ito, A., Sasaki, Y., Kasahara, A., and Hori, M.: **Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals.** *J. Immunol.* 1999, **162**:5584–5591.
- Lerat, H., Rumin, S., Habersetzer, F., Berby, F., Traub, M.A., Trepo, C., and Inchausti, G.: **In vivo tropism of hepatitis C virus genomic sequences in hematopoietic cells: influence of viral load, viral genotype, and cell phenotype.** *Blood* 1998, **91**:3841–3849.
- Salgame, P., Abrams, J.S., Clayberger, C., Goldstein, H., Convit, J., Modlin, R.L., and Bloom, B.R.: **Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones.** *Science* 1991, **254**:279–282.
- Swartz, M.N.: **Recognition and management of anthrax—an update.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:1621–1626.
- 12-5 As respostas imunes podem contribuir diretamente para a patogênese**
- Cheever, A.W., and Yap, G.S.: **Immunologic basis of disease and disease regulation in schistosomiasis.** *Chem. Immunol.* 1997, **66**:159–176.
- Doherty, P.C., Topham, D.J., Tripp, R.A., Cardin, R.D., Brooks, J.W., and Stevenson, P.G.: **Effector CD4⁺ and CD8⁺ T-cell mechanisms in the control of respiratory virus infections.** *Immunol. Rev.* 1997, **159**:105–117.
- Openshaw, P.J.: **Immunopathological mechanisms in respiratory syncytial virus disease.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1995, **17**:187–201.
- Varga, S.M., Wang, X., Welsh, R.M., and Braciale, T.J.: **Immunopathology in RSV infection is mediated by a discrete oligoclonal subset of antigen-specific CD4⁺ T cells.** *Immunity* 2001, **15**:637–646.
- 12-6 As células T reguladoras podem afetar o resultado de uma doença infecciosa**
- Rouse, B.T., Sarangi, P.P., and Suvas, S.: **Regulatory T cells in virus infections.** *Immunol. Rev.* 2006, **212**:272–286.
- Waldmann, H., Adams, E., Fairchild, P., and Cobbold, S.: **Infectious tolerance and the long-term acceptance of transplanted tissue.** *Immunol. Rev.* 2006, **212**:301–313.
- 12-7 A história de infecções repetidas sugere um diagnóstico de imunodeficiência**
- Carneiro-Sampaio, M., and Coutinho, A.: **Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies.** *Infect. Immun.* 2007, **75**:1545–1555.
- Cunningham-Rundles, C., and Ponda, P.P.: **Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:880–892.
- Rosen, F.S., Cooper, M.D., and Wedgwood, R.J.: **The primary immunodeficiencies.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **333**:431–440.
- 12-8 As doenças de imunodeficiência hereditárias são causadas por defeitos em genes recessivos**
- Fischer, A.: **Inherited disorders of lymphocyte development and function.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:445–447.
- Kokron, C.M., Bonilla, F.A., Oettgen, H.C., Ramesh, N., Geha, R.S., and Pandolfi, F.: **Searching for genes involved in the pathogenesis of primary immunodeficiency diseases: lessons from mouse knockouts.** *J. Clin. Immunol.* 1997, **17**:109–126.
- Smart, B.A., and Ochs, H.D.: **The molecular basis and treatment of primary immunodeficiency disorders.** *Curr. Opin. Pediatr.* 1997, **9**:570–576.
- Smith, C.I., and Notarangelo, L.D.: **Molecular basis for X-linked immunodeficiencies.** *Adv. Genet.* 1997, **35**:57–115.
- 12-9 O principal efeito dos baixos níveis de anticorpos é uma incapacidade de eliminar bactérias extracelulares**
- Bruton, O.C.: **Agammaglobulinemia.** *Pediatrics* 1952, **9**:722–728.
- Burrows, P.D., and Cooper, M.D.: **IgA deficiency.** *Adv. Immunol.* 1997, **65**:245–276.
- Desiderio, S.: **Role of Btk in B cell development and signaling.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:534–540.
- Fuleihan, R., Ramesh, N., and Geha, R.S.: **X-linked agammaglobulinemia and immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM: immunodeficiencies of B cell development and differentiation.** *Adv. Immunol.* 1995, **60**:37–56.
- Lee, M.L., Gale, R.P., and Yap, P.L.: **Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiency.** *Annu. Rev. Med.* 1997, **48**:93–102.
- Notarangelo, L.D.: **Immunodeficiencies caused by genetic defects in protein kinases.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:448–453.
- Ochs, H.D., and Wedgwood, R.J.: **IgG subclass deficiencies.** *Annu. Rev. Med.* 1987, **38**:325–340.
- Preud'homme, J.L., and Hanson, L.A.: **IgG subclass deficiency.** *Immunodef. Rev.* 1990, **2**:129–149.
- 12-10 Algumas deficiências de anticorpo também podem resultar de defeitos na função de células B ou células T**
- Doffinger, R., Smahi, A., Bessia, C., Geissmann, F., Feinberg, J., Durandy, A., Bode-mer, C., Kenwick, S., Dupuis-Girod, S., Blanche, S., et al.: **X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF- κ B signaling.** *Nat. Genet.* 2001, **27**:277–285.
- Durandy, A., and Honjo, T.: **Human genetic defects in class-switch recombination (hyper-IgM syndromes).** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:543–548.
- Ferrari, S., Gilioli, S., Insalaco, A., Al Ghonaium, A., Soresina, A.R., Loubser, M., Avanzini, M.A., Marconi, M., Badolati, R., Ugazio, A.G., et al.: **Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001, **98**:12614–12619.
- Grimbacher, B., Hultlof, A., Schlesier, M., Glocker, E., Warnatz, K., Drager, R., Eibel, H., Fischer, B., Schaffer, A.A., Mages, H.W., et al.: **Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:261–268.
- Harris, R.S., Sheehy, A.M., Craig, H.M., Malim, M.H., and Neuberger, M.S.: **DNA deamination: not just a trigger for antibody diversification but also a mechanism for defense against retroviruses.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:641–643.
- 12-11 Defeitos nos componentes do complemento causam deficiência na função imune humoral**
- Botto, M., Dell'Agnola, C., Bygrave, A.E., Thompson, E.M., Cook, H.T., Petry, F., Loos, M., Pandolfi, P.P., and Walport, M.J.: **Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies.** *Nat. Genet.* 1998, **19**:56–59.

- Colten, H.R., and Rosen, F.S.: **Complement deficiencies.** *Annu. Rev. Immunol.* 1992, **10**:809–834.
- Dahl, M., Tybjaerg-Hansen, A., Schnohr, P., and Nordestgaard, B.G.: **A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency.** *J. Exp. Med.* 2004, **199**:1391–1399.
- Ochsenbein, A.F., and Zinkernagel, R.M.: **Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity.** *Immunol. Today* 2000, **21**:624–630.
- Walport, M.J.: **Complement. First of two parts.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**:1058–1066.
- Walport, M.J.: **Complement. Second of two parts.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**:1140–1144.
- 12-12 Defeitos de células fagocíticas permitem a disseminação de infecções bacterianas**
- Ambruso, D.R., Knall, C., Abell, A.N., Panepinto, J., Kurkchubasche, A., Thurman, G., Gonzalez-Aller, C., Hiester, A., deBoer, M., Harbeck, R.J., *et al.*: **Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:4654–4659.
- Andrews, T., and Sullivan, K.E.: **Infections in patients with inherited defects in phagocytic function.** *Clin. Microbiol. Rev.* 2003, **16**:597–621.
- Aprikyan, A.A., and Dale, D.C.: **Mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital neutropenia.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:535–538.
- Ellson, C.D., Davidson, K., Ferguson, G.J., O'Connor, R., Stephens, L.R., and Hawkins, P.T.: **Neutrophils from *p40phox*⁺ mice exhibit severe defects in NADPH oxidase regulation and oxidant-dependent bacterial killing.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:1927–1937.
- Fischer, A., Lisowska-Grospierre, B., Anderson, D.C., and Springer, T.A.: **Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences.** *Immunodef. Rev.* 1988, **1**:39–54.
- Goldblatt, D., and Thrasher, A.J.: **Chronic granulomatous disease.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **122**:1–9.
- Luhn, K., Wild, M.K., Eckhardt, M., Gerardy-Schahn, R., and Vestweber, D.: **The gene defective in leukocyte adhesion deficiency II encodes a putative GDP-fucose transporter.** *Nat. Genet.* 2001, **28**:69–72.
- Malech, H.L., and Nauseef, W.M.: **Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment.** *Semin. Hematol.* 1997, **34**:279–290.
- Rotrosen, D., and Gallin, J.I.: **Disorders of phagocyte function.** *Annu. Rev. Immunol.* 1987, **5**:127–150.
- Spritz, R.A.: **Genetic defects in Chediak-Higashi syndrome and the beige mouse.** *J. Clin. Immunol.* 1998, **18**:97–105.
- 12-13 Defeitos na diferenciação de células T resultam em imunodeficiências combinadas severas**
- Leonard, W.J.: **The molecular basis of X linked severe combined immunodeficiency.** *Annu. Rev. Med.* 1996, **47**:229–239.
- Buckley, R.H., Schiff, R.I., Schiff, S.E., Markert, M.L., Williams, L.W., Harville, T.O., Roberts, J.L., and Puck, J.M.: **Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants.** *J. Pediatr.* 1997, **130**:378–387.
- Stephan, J.L., Vlekova, V., Le Deist, F., Blanche, S., Donadieu, J., De Saint-Basile, G., Durandy, A., Griscelli, C., and Fischer, A.: **Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients.** *J. Pediatr.* 1993, **123**:564–572.
- Hirschhorn, R.: **Adenosine deaminase deficiency: molecular basis and recent developments.** *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1995, **76**:S219–S227.
- 12-14 Defeitos no rearranjo do gene do receptor do antígeno resultam em SCID**
- Bosma, M.J., and Carroll, A.M.: **The SCID mouse mutant: definition, characterization, and potential uses.** *Annu. Rev. Immunol.* 1991, **9**:323–350.
- Fugmann, S.D.: **DNA repair: breaking the seal.** *Nature* 2002, **416**:691–694.
- Gennery, A.R., Cant, A.J., and Jeggo, P.A.: **Immunodeficiency associated with DNA repair defects.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **121**:1–7.
- Lavin, M.F., and Shiloh, Y.: **The genetic defect in ataxia-telangiectasia.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:177–202.
- Moshous, D., Callebaut, I., de Chasseval, R., Corneo, B., Cavazzana-Calvo, M., Le Deist, F., Tezcan, I., Sanal, O., Bertrand, Y., Philippe, N., *et al.*: **Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency.** *Cell* 2001, **105**:177–186.
- 12-15 Defeitos na sinalização de células T e receptores de antígenos podem causar imunodeficiência severa**
- Arnaiz Villena, A., Timon, M., Corell, A., Perez Aciego, P., Martin Villa, J.M., and Regueiro, J.R.: **Brief report: primary immunodeficiency caused by mutations in the gene encoding the CD3-gamma subunit of the T-lymphocyte receptor.** *N. Engl. J. Med.* 1992, **327**:529–533.
- Castigli, E., Pahwa, R., Good, R.A., Geha, R.S., and Chatila, T.A.: **Molecular basis of a multiple lymphokine deficiency in a patient with severe combined immunodeficiency.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993, **90**:4728–4732.
- DiSanto, J.P., Keever, C.A., Small, T.N., Nicols, G.L., O'Reilly, R.J., and Flomenberg, N.: **Absence of interleukin 2 production in a severe combined immunodeficiency disease syndrome with T cells.** *J. Exp. Med.* 1990, **171**:1697–1704.
- DiSanto, J.P., Rieux Laucat, F., Dautry Varsat, A., Fischer, A., and de Saint Basile, G.: **Defective human interleukin 2 receptor gamma chain in an atypical X chromosome-linked severe combined immunodeficiency with peripheral T cells.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1994, **91**:9466–9470.
- Gilmour, K.C., Fujii, H., Cranston, T., Davies, E.G., Kinnon, C., and Gaspar, H.B.: **Defective expression of the interleukin-2/interleukin-15 receptor beta subunit leads to a natural killer cell-deficient form of severe combined immunodeficiency.** *Blood* 2001, **98**:877–879.
- Humblet-Baron, S., Sather, B., Anover, S., Becker-Herman, S., Kaspirowicz, D.J., Khim, S., Nguyen, T., Hudkins-Loya, K., Alpers, C.E., Ziegler, S.F., *et al.*: **Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for regulatory T cell homeostasis.** *J. Clin. Invest.* 2007, **117**:407–418.
- Kung, C., Pingel, J.T., Heikinheimo, M., Klemola, T., Varkila, K., Yoo, L.I., Vuopala, K., Poyhonen, M., Uhari, M., Rogers, M., *et al.*: **Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease.** *Nat. Med.* 2000, **6**:343–345.
- Ochs, H.D.: **The Wiskott-Aldrich syndrome.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1998, **9**:435–458.
- Roifman, C.M., Zhang, J., Chitayat, D., and Sharfe, N.: **A partial deficiency of interleukin-7R alpha is sufficient to abrogate T-cell development and cause severe combined immunodeficiency.** *Blood* 2000, **96**:2803–2807.
- Snapper, S.B., and Rosen, F.S.: **The Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): roles in signaling and cytoskeletal organization.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:905–929.
- 12-16 Defeitos na função do timo que bloqueiam o desenvolvimento das células T resultam em imunodeficiências combinadas severas**
- Masternak, K., Barras, E., Zufferey, M., Conrad, B., Corthals, G., Aebersold, R., Sanchez, J.C., Hochstrasser, D.F., Mach, B., and Reith, W.: **A gene encoding a novel RFX-associated transactivator is mutated in the majority of MHC class II deficiency patients.** *Nat. Genet.* 1998, **20**:273–277.
- Adriani, M., Martinez-Mir, A., Fusco, F., Busiello, R., Frank, J., Telese, S., Matrecano, E., Ursini, M.V., Christiano, A.M., and Pignata, C.: **Ancestral founder mutation of the nude (FOXP1) gene in congenital severe combined immunodeficiency associated with alopecia in Southern Italy population.** *Ann. Hum. Genet.* 2004, **68**:265–268.
- Coffer, P.J., and Burgering, B.M.: **Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:889–899.
- Gadola, S.D., Moins-Teisserenc, H.T., Trowsdale, J., Gross, W.L., and Cerundolo, V.: **TAP deficiency syndrome.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **121**:173–178.
- Grusby, M.J., and Glimcher, L.H.: **Immune responses in MHC class II-deficient mice.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:417–435.

- Pignata, C., Gaetaniello, L., Masci, A.M., Frank, J., Christiano, A., Matrecano, E., and Racioppi, L.: **Human equivalent of the mouse Nude/SCID phenotype: long-term evaluation of immunologic reconstitution after bone marrow transplantation.** *Blood* 2001, **97**:880–885.
- Schinke, M., and Izumo, S.: **Deconstructing DiGeorge syndrome.** *Nat. Genet.* 2001, **27**:238–240.
- Steimle, V., Reith, W., and Mach, B.: **Major histocompatibility complex class II deficiency: a disease of gene regulation.** *Adv. Immunol.* 1996, **61**:327–340.
- 12-17 As vias normais para a defesa do hospedeiro contra bactérias intracelulares são ilustradas por deficiências genéticas de IFN- γ e IL-12 e de seus receptores**
- Casanova, J.L., and Abel, L.: **Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:581–620.
- Dupuis, S., Dargemont, C., Fieschi, C., Thomassin, N., Rosenzweig, S., Harris, J., Holland, S.M., Schreiber, R.D., and Casanova, J.L.: **Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation.** *Science* 2001, **293**:300–303.
- Keane, J., Gershon, S., Wise, R.P., Mirabile-Levens, E., Kasznica, J., Schwieterman, W.D., Siegel, J.N., and Braun, M.M.: **Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:1098–1104.
- Lammas, D.A., Casanova, J.L., and Kumararatne, D.S.: **Clinical consequences of defects in the IL-12-dependent interferon- γ (IFN- γ) pathway.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **121**:417–425.
- Newport, M.J., Huxley, C.M., Huston, S., Hawrylowicz, C.M., Oostra, B.A., Williamson, R., and Levin, M.: **A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **335**:1941–1949.
- Schrichman, R., and Samuel, C.E.: **The role of γ interferon in antimicrobial immunity.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2001, **4**:251–259.
- Van de Vosse, E., Hoeve, M.A., and Ottenhoff, T.H.: **Human genetics of intracellular infectious diseases: molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae.** *Lancet Infect Dis* 2004, **4**:739–749.
- 12-18 A síndrome linfoproliferativa ligada ao X está associada à infecção fatal pelo vírus Epstein-Barr e ao desenvolvimento de linfomas**
- Latour, S., Gish, G., Helgason, C.D., Humphries, R.K., Pawson, T., and Veillette, A.: **Regulation of SLAM-mediated signal transduction by SAP, the X-linked lymphoproliferative gene product.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:681–690.
- Milone, M.C., Tsai, D.E., Hodinka, R.L., Silverman, L.B., Malbran, A., Wasik, M.A., and Nichols, K.E.: **Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy.** *Blood* 2005, **105**:994–996.
- Morra, M., Howie, D., Grande, M.S., Sayos, J., Wang, N., Wu, C., Engel, P., and Terhorst, C.: **X-linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency.** *Annu. Rev. Immunol.* 2001, **19**:657–682.
- Nichols, K.E., Koretzky, G.A., and June, C.H.: **SAP: natural inhibitor or grand SLAM of T-cell activation?** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:665–666.
- Satterthwaite, A.B., Rawlings, D.J., and Witte, O.N.: **DSHP: a 'power bar' for sustained immune responses?** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, **95**:13355–13357.
- 12-19 Anormalidades genéticas na via de secreção citotóxica de linfócitos causam linfoproliferação descontrolada e resposta inflamatória às infecções virais**
- de Saint, B.G., and Fischer, A.: **The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:549–554.
- Dell'Angelica, E.C., Mullins, C., Caplan, S., and Bonifacio, J.S.: **Lysosome-related organelles.** *FASEB J.* 2000, **14**:1265–1278.
- Huizing, M., Anikster, Y., and Gahl, W.A.: **Hermansky-Pudlak syndrome and Chediak-Higashi syndrome: disorders of vesicle formation and trafficking.** *Thromb. Haemost.* 2001, **86**:233–245.
- Menasche, G., Pastural, E., Feldmann, J., Certain, S., Ersoy, F., Dupuis, S., Wulffraat, N., Bianchi, D., Fischer, A., Le Deist, F., and de Saint, B.G.: **Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome.** *Nat. Genet.* 2000, **25**:173–176.
- Stinchcombe, J.C., and Griffiths, G.M.: **Normal and abnormal secretion by haemopoietic cells.** *Immunology* 2001, **103**:10–16.
- 12-20 O transplante de medula óssea ou a terapia gênica podem ser úteis na correção dos defeitos genéticos**
- Fischer, A., Le Deist, F., Hachein-Bey-Abina, S., Andre-Schmutz, I., de Saint, B.G., de Villartay, J.P., and Cavazzana-Calvo, M.: **Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy.** *Immunol. Rev.* 2005, **203**:98–109.
- Pesu, M., Candotti, F., Husa, M., Hofmann, S.R., Notarangelo, L.D., and O'Shea, J.J.: **Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs.** *Immunol. Rev.* 2005, **203**:127–142.
- Anderson, W.F.: **Human gene therapy.** *Nature* 1998, **392**:25–30.
- Candotti, F., and Blaese, R.M.: **Gene therapy of primary immunodeficiencies.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1998, **19**:493–508.
- Fischer, A., Hachein-Bey, S., and Cavazzana-Calvo, M.: **Gene therapy of severe combined immunodeficiencies.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:615–621.
- Fischer, A., Haddad, E., Jabado, N., Casanova, J.L., Blanche, S., Le Deist, F., and Cavazzana-Calvo, M.: **Stem cell transplantation for immunodeficiency.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1998, **19**:479–492.
- Hachein-Bey-Abina, S., Le Deist, F., Carlier, F., Bouneaud, C., Hue, C., de Villartay, J.P., Thrasher, A.J., Wulffraat, N., Sorensen, R., Dupuis-Girod, S., et al.: **Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**:1185–1193.
- Hachein-Bey-Abina, S., von Kalle, C., Schmidt, M., McCormack, M.P., Wulffraat, N., Leboulch, P., Lim, A., Osborne, C.S., Pawliuk, R., Morillon, E., et al.: **LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1.** *Science* 2003, **302**:415–419.
- Kohn, D.B., Hershey, M.S., Carbonaro, D., Shigeoka, A., Brooks, J., Smogorzewska, E.M., Barsky, L.W., Chan, R., Burotto, F., Annett, G., et al.: **T lymphocytes with a normal ADA gene accumulate after transplantation of transduced autologous umbilical cord blood CD34⁺ cells in ADA-deficient SCID neonates.** *Nat. Med.* 1998, **4**:775–780.
- Onodera, M., Ariga, T., Kawamura, N., Kobayashi, I., Ohtsu, M., Yamada, M., Tame, A., Furuta, H., Okano, M., Matsumoto, S., et al.: **Successful peripheral T-lymphocyte-directed gene transfer for a patient with severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency.** *Blood* 1998, **91**:30–36.
- Rosen, F.S.: **Successful gene therapy for severe combined immunodeficiency.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**:1241–1243.
- 12-21 Imunodeficiências secundárias são as principais causas que predisõem à infecção e à morte**
- Chandra, R.K.: **Nutrition, immunity and infection: from basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:14304–14307.
- Lord, G.M., Matarese, G., Howard, J.K., Baker, R.J., Bloom, S.R., and Lechler, R.I.: **Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression.** *Nature* 1998, **394**:897–901.
- 12-22 A maioria dos indivíduos infectados pelo HIV progride ao longo do tempo para a AIDS**
- Gao, F., Bailes, E., Robertson, D.L., Chen, Y., Rodenburg, C.M., Michael, S.F., Cummins, L.B., Arthur, L.O., Peeters, M., Shaw, G.M., et al.: **Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*.** *Nature* 1999, **397**:436–441.
- Heeney, J.L., Dalgleish, A.G., and Weiss, R.A.: **Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS.** *Science* 2006, **313**:462–466.

- Baltimore, D.: **Lessons from people with nonprogressive HIV infection.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **332**:259–260.
- Barre-Sinoussi, F.: **HIV as the cause of AIDS.** *Lancet* 1996, **348**:31–35.
- Kirchhoff, F., Greenough, T.C., Brettlér, D.B., Sullivan, J.L., and Desrosiers, R.C.: **Brief report: absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **332**:228–232.
- Pantaleo, G., Menzo, S., Vaccarezza, M., Graziosi, C., Cohen, O.J., Demarest, J.F., Montefiori, D., Orenstein, J.M., Fox, C., Schrager, L.K., et al.: **Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **332**:209–216.
- Peckham, C., and Gibb, D.: **Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **333**:298–302.
- Rosenberg, P.S., and Goedert, J.J.: **Estimating the cumulative incidence of HIV infection among persons with haemophilia in the United States of America.** *Stat. Med.* 1998, **17**:155–168.
- Volberding, P.A.: **Age as a predictor of progression in HIV infection.** *Lancet* 1996, **347**:1569–1570.
- Wang, W.K., Essex, M., McLane, M.F., Mayer, K.H., Hsieh, C.C., Brumblay, H.G., Seage, G., and Lee, T.H.R.: **Pattern of gp120 sequence divergence linked to a lack of clinical progression in human immunodeficiency virus type 1 infection.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:6693–6697.
- 12-23 O HIV é um retrovírus que infecta células T CD4, células dendríticas e macrófagos**
- Bomsel, M., and David, V.: **Mucosal gatekeepers: selecting HIV viruses for early infection.** *Nat. Med.* 2002, **8**:114–116.
- Cammack, N.: **The potential for HIV fusion inhibition.** *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001, **14**:13–16.
- Chan, D.C., and Kim, P.S.: **HIV entry and its inhibition.** *Cell* 1998, **93**:681–684.
- Connor, R.I., Sheridan, K.E., Ceradini, D., Choe, S., and Landau, N.R.: **Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:621–628.
- Farber, J.M., and Berger, E.A.: **HIV's response to a CCR5 inhibitor: I'd rather tighten than switch!** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002, **99**:1749–1751.
- Grouard, G., and Clark, E.A.: **Role of dendritic and follicular dendritic cells in HIV infection and pathogenesis.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:563–567.
- Kilby, J.M., Hopkins, S., Venetta, T.M., DiMassimo, B., Cloud, G.A., Lee, J.Y., Allredge, L., Hunter, E., Lambert, D., Bolognesi, D., et al.: **Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry.** *Nat. Med.* 1998, **4**:1302–1307.
- Kwon, D.S., Gregorio, G., Bitton, N., Hendrickson, W.A., and Littman, D.R.: **DC-SIGN-mediated internalization of HIV is required for trans-enhancement of T cell infection.** *Immunity* 2002, **16**:135–144.
- Moore, J.P., Trkola, A., and Dragic, T.: **Co-receptors for HIV-1 entry.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:551–562.
- Pohlmann, S., Baribaud, F., and Doms, R.W.: **DC-SIGN and DC-SIGNR: helping hands for HIV.** *Trends Immunol.* 2001, **22**:643–646.
- Root, M.J., Kay, M.S., and Kim, P.S.: **Protein design of an HIV-1 entry inhibitor.** *Science* 2001, **291**:884–888.
- Sol-Foulon, N., Moris, A., Nobile, C., Boccaccio, C., Engering, A., Abastado, J.P., Heard, J.M., van Kooyk, Y., and Schwartz, O.: **HIV-1 Nef-induced upregulation of DC-SIGN in dendritic cells promotes lymphocyte clustering and viral spread.** *Immunity* 2002, **16**:145–155.
- Unutmaz, D., and Littman, D.R.: **Expression pattern of HIV-1 coreceptors on T cells: implications for viral transmission and lymphocyte homing.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:1615–1618.
- Wyatt, R., and Sodroski, J.: **The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens.** *Science* 1998, **280**:1884–1888.
- 12-24 A variação genética do hospedeiro pode alterar a taxa de progressão da doença**
- Bream, J.H., Ping, A., Zhang, X., Winkler, C., and Young, H.A.: **A single nucleotide polymorphism in the proximal IFN-gamma promoter alters control of gene transcription.** *Genes Immun.* 2002, **3**:165–169.
- Martin, M.P., Gao, X., Lee, J.H., Nelson, G.W., Detels, R., Goedert, J.J., Buchbinder, S., Hoots, K., Vlahov, D., Trowsdale, J., et al.: **Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS.** *Nat. Genet.* 2002, **31**:429–434.
- Shin, H.D., Winkler, C., Stephens, J.C., Bream, J., Young, H., Goedert, J.J., O'Brien, T.R., Vlahov, D., Buchbinder, S., Giorgi, J., et al.: **Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:14467–14472.
- 12-25 A deficiência genética do coreceptor CCR5 confere resistência à infecção pelo HIV in vivo**
- Berger, E.A., Murphy, P.M., and Farber, J.M.: **Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:657–700.
- Gonzalez, E., Kulkarni, H., Bolivar, H., Mangano, A., Sanchez, R., Catano, G., Nibbs, R.J., Freedman, B.I., Quinones, M.P., Bamshad, M.J., et al.: **The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility.** *Science* 2005, **307**:1434–1440.
- Lehner, T.: **The role of CCR5 chemokine ligands and antibodies to CCR5 coreceptors in preventing HIV infection.** *Trends Immunol.* 2002, **23**:347–351.
- Littman, D.R.: **Chemokine receptors: keys to AIDS pathogenesis?** *Cell* 1998, **93**:677–680.
- Liu, R., Paxton, W.A., Choe, S., Ceradini, D., Martin, S.R., Horuk, R., Macdonald, M.E., Stuhlmann, H., Koup, R.A., and Landau, N.R.: **Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply exposed individuals to HIV 1 infection.** *Cell* 1996, **86**:367–377.
- Murakami, T., Nakajima, T., Koyanagi, Y., Tachibana, K., Fujii, N., Tamamura, H., Yoshida, N., Waki, M., Matsumoto, A., Yoshie, O., et al.: **A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection.** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:1389–1393.
- Samson, M., Libert, F., Doranz, B.J., Rucker, J., Liesnard, C., Farber, C.M., Saragosti, S., Lapoumeroulie, C., Cognaux, J., Forceille, C., et al.: **Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR 5 chemokine receptor gene.** *Nature* 1996, **382**:722–725.
- Yang, A.G., Bai, X., Huang, X.F., Yao, C., and Chen, S.: **Phenotypic knockout of HIV type 1 chemokine coreceptor CCR-5 by intrakines as potential therapeutic approach for HIV-1 infection.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:11567–11572.
- 12-26 O RNA do HIV é transcrito pela transcriptase reversa viral em DNA, o qual se integra ao genoma da célula hospedeira**
- Andrake, M.D., and Skalka, A.M.R.: **Retroviral integrase, putting the pieces together.** *J. Biol. Chem.* 1995, **271**:19633–19636.
- Baltimore, D.: **The enigma of HIV infection.** *Cell* 1995, **82**:175–176.
- McCune, J.M.: **Viral latency in HIV disease.** *Cell* 1995, **82**:183–188.
- Wei, P., Garber, M.E., Fang, S.M., Fischer, W.H., and Jones, K.A.: **A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA.** *Cell* 1998, **92**:451–462.
- 12-27 A replicação do HIV ocorre somente nas células T ativadas**
- Cullen, B.R.: **Connections between the processing and nuclear export of mRNA: evidence for an export license?** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:4–6.
- Cullen, B.R.: **HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell.** *Cell* 1998, **93**:685–692.
- Emmerman, M., and Malim, M.H.: **HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology.** *Science* 1998, **280**:1880–1884.
- Fujinaga, K., Taube, R., Wimmer, J., Cujec, T.P., and Peterlin, B.M.: **Interactions between human cyclin T, Tat, and the transactivation response element (TAR) are disrupted by a cysteine to tyrosine substitution found in mouse cyclin T.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999, **96**:1285–1290.

- Kinoshita, S., Su, L., Amano, M., Timmerman, L.A., Kaneshima, H., and Nolan, G.P.: **The T-cell activation factor NF-ATc positively regulates HIV-1 replication and gene expression in T cells.** *Immunity* 1997, **6**:235–244.
- Pollard, V.W., and Malim, M.H.: **The HIV-1 Rev protein.** *Annu. Rev. Microbiol.* 1998, **52**:491–532.
- Subbramanian, R.A., and Cohen, E.A.: **Molecular biology of the human immunodeficiency virus accessory proteins.** *J. Virol.* 1994, **68**:6831–6835.
- Trono, D.: **HIV accessory proteins: leading roles for the supporting cast.** *Cell* 1995, **82**:189–192.
- 12-28 O tecido linfóide é o principal reservatório da infecção por HIV**
- Burton, G.F., Masuda, A., Heath, S.L., Smith, B.A., Tew, J.G., and Szakal, A.K.: **Follicular dendritic cells (FDC) in retroviral infection: host/pathogen perspectives.** *Immunol. Rev.* 1997, **156**:185–197.
- Chun, T.W., Carruth, L., Finzi, D., Shen, X., DiGiuseppe, J.A., Taylor, H., Hermankova, M., Chadwick, K., Margolick, J., Quinn, T.C., et al.: **Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection.** *Nature* 1997, **387**:183–188.
- Clark, E.A.: **HIV: dendritic cells as embers for the infectious fire.** *Curr. Biol.* 1996, **6**:655–657.
- Finzi, D., Blankson, J., Siliciano, J.D., Margolick, J.B., Chadwick, K., Pierson, T., Smith, K., Lisiewicz, J., Lori, F., Flexner, C., et al.: **Latent infection of CD4⁺ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy.** *Nat. Med.* 1999, **5**:512–517.
- Haase, A.T.: **Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4⁺ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:625–656.
- Orenstein, J.M., Fox, C., and Wahl, S.M.: **Macrophages as a source of HIV during opportunistic infections.** *Science* 1997, **276**:1857–1861.
- Palella, F.J., Jr., Delaney, K.M., Moorman, A.C., Loveless, M.O., Fuhrer, J., Satten, G.A., Aschman, D.J., and Holmberg, S.D.: **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.** *N. Engl. J. Med.* 1998, **338**:853–860.
- Pierson, T., McArthur, J., and Siliciano, R.F.: **Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:665–708.
- Wong, J.K., Hezareh, M., Gunthard, H.F., Havir, D.V., Ignacio, C.C., Spina, C.A., and Richman, D.D.: **Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia.** *Science* 1997, **278**:1291–1295.
- 12-29 Uma resposta imune controla, mas não elimina o HIV**
- Barouch, D.H., and Letvin, N.L.: **CD8⁺ cytotoxic T lymphocyte responses to lentiviruses and herpesviruses.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:479–482.
- Chiu, Y.L., Soros, V.B., Kreisberg, J.F., Stopak, K., Yonemoto, W., and Greene, W.C.: **Cellular APOBEC3G restricts HIV-1 infection in resting CD4⁺ T cells.** *Nature* 2005, **435**:108–114.
- Evans, D.T., O'Connor, D.H., Jing, P., Dzuris, J.L., Sidney, J., da Silva, J., Allen, T.M., Horton, H., Venham, J.E., Rudersdorf, R.A., et al.: **Virus-specific cytotoxic T-lymphocyte responses select for amino-acid variation in simian immunodeficiency virus Env and Nef.** *Nat. Med.* 1999, **5**:1270–1276.
- Goulder, P.J., Sewell, A.K., Lalloo, D.G., Price, D.A., Whelan, J.A., Evans, J., Taylor, G.P., Luzzi, G., Giangrande, P., Phillips, R.E., et al.: **Patterns of immunodominance in HIV-1-specific cytotoxic T lymphocyte responses in two human histocompatibility leukocyte antigens (HLA)-identical siblings with HLA-A*0201 are influenced by epitope mutation.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:1423–1433.
- Johnson, W.E., and Desrosiers, R.C.: **Viral persistence: HIV's strategies of immune system evasion.** *Annu. Rev. Med.* 2002, **53**:499–518.
- Poignard, P., Sabbe, R., Picchio, G.R., Wang, M., Gulizia, R.J., Kattinger, H., Parren, P.W., Mosier, D.E., and Burton, D.R.: **Neutralizing antibodies have limited effects on the control of established HIV-1 infection in vivo.** *Immunity* 1999, **10**:431–438.
- Price, D.A., Goulder, P.J., Klenerman, P., Sewell, A.K., Easterbrook, P.J., Troop, M., Bangham, C.R., and Phillips, R.E.: **Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:1890–1895.
- Schmitz, J.E., Kuroda, M.J., Santra, S., Sasseville, V.G., Simon, M.A., Lifton, M.A., Racz, P., Tenner-Racz, K., Dalesandro, M., Scallan, B.J., et al.: **Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8⁺ lymphocytes.** *Science* 1999, **283**:857–860.
- Stremelau, M., Owens, C.M., Perron, M.J., Kiessling, M., Autissier, P., and Sodroski, J.: **The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys.** *Nature* 2004, **427**:848–853.
- 12-30 A destruição da função imune como resultado da infecção pelo HIV leva a um aumento na suscetibilidade às infecções oportunistas e, eventualmente, à morte**
- Badley, A.D., Dockrell, D., Simpson, M., Schut, R., Lynch, D.H., Leibson, P., and Paya, C.V.: **Macrophage-dependent apoptosis of CD4⁺ T lymphocytes from HIV-infected individuals is mediated by FasL and tumor necrosis factor.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:55–64.
- Ho, D.D., Neumann, A.U., Perelson, A.S., Chen, W., Leonard, J.M., and Markowitz, M.: **Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection.** *Nature* 1995, **373**:123–126.
- Kedes, D.H., Operskalski, E., Busch, M., Kohn, R., Flood, J., and Ganem, D.R.: **The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma associated herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission.** *Nat. Med.* 1996, **2**:918–924.
- Kolesnichenko, V., Wahl, L.M., Tian, H., Sunila, I., Tani, Y., Hartmann, D.P., Cossman, J., Raffeld, M., Orenstein, J., Samelson, L.E., and Cohen, D.I.: **Human immunodeficiency virus 1 envelope-initiated G2-phase programmed cell death.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995, **92**:11889–11893.
- Lauer, G.M., and Walker, B.D.: **Hepatitis C virus infection.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:41–52.
- Miller, R.: **HIV-associated respiratory diseases.** *Lancet* 1996, **348**:307–312.
- Pantaleo, G., and Fauci, A.S.: **Apoptosis in HIV infection.** *Nat. Med.* 1995, **1**:118–120.
- Zhong, W.D., Wang, H., Herndier, B., and Ganem, D.R.: **Restricted expression of Kaposi sarcoma associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genes in Kaposi sarcoma.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:6641–6646.
- 12-31 Os fármacos que bloqueiam a replicação do HIV levam a uma rápida redução no título do vírus infeccioso e ao aumento de células T CD4**
- Boyd, M., and Reiss, P.: **The long-term consequences of antiretroviral therapy: a review.** *J. HIV Ther.* 2006, **11**:26–35.
- Carcelain, G., Debre, P., and Autran, B.: **Reconstitution of CD4⁺ T lymphocytes in HIV-infected individuals following antiretroviral therapy.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:483–488.
- Chun, T.W., and Fauci, A.S.: **Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96**:10958–10961.
- Ho, D.D.: **Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication in vivo.** *J. Clin. Invest.* 1997, **99**:2565–2567.
- Lempicki, R.A., Kovacs, J.A., Baseler, M.W., Adelsberger, J.W., Dewar, R.L., Natarajan, V., Bosche, M.C., Metcalf, J.A., Stevens, R.A., Lambert, L.A., et al.: **Impact of HIV-1 infection and highly active antiretroviral therapy on the kinetics of CD4⁺ and CD8⁺ T cell turnover in HIV-infected patients.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:13778–13783.
- Lipsky, J.J.: **Antiretroviral drugs for AIDS.** *Lancet* 1996, **348**:800–803.
- Lundgren, J.D., and Mocroft, A.: **The impact of antiretroviral therapy on AIDS and survival.** *J. HIV Ther.* 2006, **11**:36–38.
- Palella, F.J., Jr., Delaney, K.M., Moorman, A.C., Loveless, M.O., Fuhrer, J., Satten, G.A., Aschman, D.J., and Holmberg, S.D.: **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.** *N. Engl. J. Med.* 1998, **338**:853–860.
- Perelson, A.S., Essunger, P., Cao, Y.Z., Vesanen, M., Hurley, A., Saksela, K., Markowitz, M., and Ho, D.D.: **Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy.** *Nature* 1997, **387**:188–191.

- Pau, A.K., and Tavel, J.A.: **Therapeutic use of interleukin-2 in HIV-infected patients.** *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002, **2**:433–439.
- Smith, D.: **The long-term consequences of antiretroviral therapy.** *J. HIV Ther.* 2006, **11**:24–25.
- Smith, K.A.: **To cure chronic HIV infection, a new therapeutic strategy is needed.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:617–624.
- Wei, X., Ghosh, S.K., Taylor, M.E., Johnson, V.A., Emini, E.A., Deutsch, P., Lifson, J.D., Bonhoeffer, S., Nowak, M.A., Hahn, B.H., *et al.*: **Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection.** *Nature* 1995, **373**:117–122.
- 12-32 O HIV acumula muitas mutações no curso da infecção em um único indivíduo, e o tratamento medicamentoso é logo seguido pelo surgimento de variantes virais resistentes ao fármaco**
- Bonhoeffer, S., May, R.M., Shaw, G.M., and Nowak, M.A.: **Virus dynamics and drug therapy.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:6971–6976.
- Condra, J.H., Schleif, W.A., Blahy, O.M., Gabryelski, L.J., Graham, D.J., Quintero, J.C., Rhodes, A., Robbins, H.L., Roth, E., Shivaprakash, M., *et al.*: **In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors.** *Nature* 1995, **374**:569–571.
- Finzi, D., and Siliciano, R.F.: **Viral dynamics in HIV-1 infection.** *Cell* 1998, **93**:665–671.
- Katzenstein, D.: **Combination therapies for HIV infection and genomic drug resistance.** *Lancet* 1997, **350**:970–971.
- Moutouh, L., Corbelli, J., and Richman, D.D.: **Recombination leads to the rapid emergence of HIV 1 dually resistant mutants under selective drug pressure.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:6106–6111.
- 12-33 A vacinação contra o HIV é uma solução atraente, mas apresenta muitas dificuldades**
- Amara, R.R., Villinger, F., Altman, J.D., Lydy, S.L., O'Neil, S.P., Staprans, S.I., Montefiori, D.C., Xu, Y., Herndon, J.G., Wyatt, L.S., *et al.*: **Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multiprotein DNA/MVA vaccine.** *Science* 2001, **292**:69–74.
- Baba, T.W., Liska, V., Hofmann-Lehmann, R., Vlasak, J., Xu, W., Ayehunie, S., Cavacini, L.A., Posner, M.R., Katinger, H., Stiegler, G., *et al.*: **Human neutralizing monoclonal antibodies of the IgG1 subtype protect against mucosal simian-human immunodeficiency virus infection.** *Nat. Med.* 2000, **6**:200–206.
- Barouch, D.H., Kunstman, J., Kuroda, M.J., Schmitz, J.E., Santra, S., Peyerl, F.W., Krivulka, G.R., Beaudry, K., Lifton, M.A., Gorgone, D.A., *et al.*: **Eventual AIDS vaccine failure in a rhesus monkey by viral escape from cytotoxic T lymphocytes.** *Nature* 2002, **415**:335–339.
- Burton, D.R.: **A vaccine for HIV type 1: the antibody perspective.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:10018–10023.
- Kaul, R., Rowland-Jones, S.L., Kimani, J., Dong, T., Yang, H.B., Kiama, P., Ros-tron, T., Njagi, E., Bwayo, J.J., MacDonald, K.S., *et al.*: **Late seroconversion in HIV-resistant Nairobi prostitutes despite pre-existing HIV-specific CD8⁺ responses.** *J. Clin. Invest.* 2001, **107**:341–349.
- Letvin, N.L.: **Strategies for an HIV vaccine.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:15–20.
- Letvin, N.L., Barouch, D.H., and Montefiori, D.C.: **Prospects for vaccine protection against HIV-1 infection and AIDS.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:73–99.
- Letvin, N.L., and Walker, B.D.: **HIV versus the immune system: another apparent victory for the virus.** *J. Clin. Invest.* 2001, **107**:273–275.
- MacQueen, K.M., Buchbinder, S., Douglas, J.M., Judson, F.N., McKirnan, D.J., and Bartholow, B.: **The decision to enroll in HIV vaccine efficacy trials: concerns elicited from gay men at increased risk for HIV infection.** *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1994, **10 Suppl 2**:S261–S264.
- Mascola, J.R., and Nabel, G.J.: **Vaccines for the prevention of HIV-1 disease.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:489–495.
- Mascola, J.R., Stiegler, G., VanCott, T.C., Katinger, H., Carpenter, C.B., Hanson, C.E., Beary, H., Hayes, D., Frankel, S.S., Bix, D.L., and Lewis, M.G.: **Protection of macaques against vaginal transmission of a pathogenic HIV-1/SIV chimeric virus by passive infusion of neutralizing antibodies.** *Nat. Med.* 2000, **6**:207–210.
- Robert-Guroff, M.: **IgG surfaces as an important component in mucosal protection.** *Nat. Med.* 2000, **6**:129–130.
- Shiver, J.W., Fu, T.M., Chen, L., Casimiro, D.R., Davies, M.E., Evans, R.K., Zhang, Z.Q., Simon, A.J., Trigona, W.L., Dubey, S.A., *et al.*: **Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity.** *Nature* 2002, **415**:331–335.
- 12-34 A prevenção e a educação são um modo de controlar a disseminação do HIV e da AIDS**
- Coates, T.J., Aggleton, P., Gutzwiller, F., Des-Jarlais, D., Kihara, M., Kippax, S., Schechter, M., and van-den-Hoek, J.A.: **HIV prevention in developed countries.** *Lancet* 1996, **348**:1143–1148.
- Decosas, J., Kane, F., Anarfi, J.K., Sodji, K.D., and Wagner, H.U.: **Migration and AIDS.** *Lancet* 1995, **346**:826–828.
- Dowsett, G.W.: **Sustaining safe sex: sexual practices, HIV and social context.** *AIDS* 1993, **7 Suppl. 1**:S257–S262.
- Kimball, A.M., Berkley, S., Ngugi, E., and Gayle, H.: **International aspects of the AIDS/HIV epidemic.** *Annu. Rev. Public. Health* 1995, **16**:253–282.
- Kirby, M.: **Human rights and the HIV paradox.** *Lancet* 1996, **348**:1217–1218.
- Nelson, K.E., Celentano, D.D., Eiumtrakol, S., Hoover, D.R., Beyrer, C., Suprasert, S., Kuntolbutra, S., and Khamboonruang, C.: **Changes in sexual behavior and a decline in HIV infection among young men in Thailand.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **335**:297–303.
- Weniger, B.G., and Brown, T.: **The march of AIDS through Asia.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **335**:343–345.

A resposta imune adaptativa é um componente crítico de defesa do hospedeiro contra infecções e é essencial à saúde normal. Infelizmente, a resposta imune adaptativa é também algumas vezes direcionada contra antígenos não-associados a agentes infecciosos, e isso pode causar doenças sérias. Uma circunstância na qual isso ocorre é quando uma reação imune prejudicial, conhecida geralmente como **reação de hipersensibilidade**, é produzida em resposta a antígenos ambientais inofensivos como pólen, comida e medicamentos.

As reações de hipersensibilidade são classificadas em quatro tipos por Coombs e Gell (Figura 13.1). **Alergia**, o tipo mais comum de hipersensibilidade – é frequentemente chamada de **reação de hipersensibilidade do tipo I**, e que é uma reação de hipersensibilidade do tipo imediata mediada por anticorpos IgE, mas muitas das doenças alérgicas discutidas a seguir também têm características de outros tipos de hipersensibilidade, particularmente de reação de hipersensibilidade tipo IV mediada por células T. Na maioria das alergias à comida, ao pólen e à poeira, reações ocorrem quando o indivíduo começa ser **sensibilizado** contra um antígeno inócuo – os **alérgenos** – pela produção de anticorpos IgE contra este. A exposição subsequente aos alérgenos ativa a ligação de IgE às células, incluindo mastócitos e basófilos, no tecido exposto, levando a uma série de reações que são

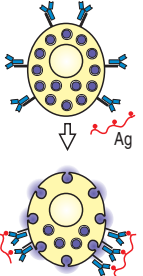
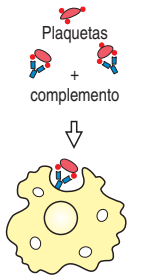
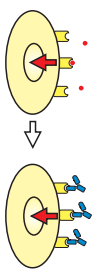
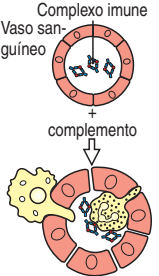
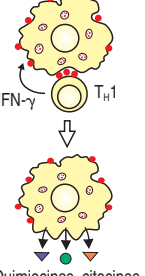
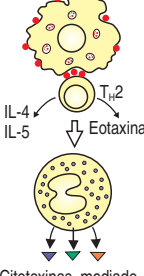
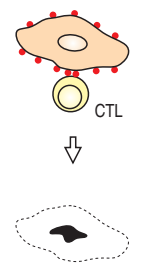
	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma, anafilaxia sistêmica	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεRI)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto

Figura 13.1 Reações de hipersensibilidade são mediadas por mecanismos imunológicos que lesam os tecidos. Existem quatro tipos de reações de hipersensibilidade. Os tipos I-III são mediados por anticorpos e se distinguem pelos diferentes tipos de antígenos reconhecidos e pelas diferentes classes de anticorpos envolvidas. As respostas tipo I são mediadas por IgE, que induz a ativação de mastócitos, ao passo que os tipos II e III são mediados por IgG, que pode engajar mecanismos efetores mediados pelo complemento e mecanismos fagocíticos em vários graus, dependendo da subclasse de IgG e da natureza do antígeno envolvido. As respostas tipo II são dirigidas contra os antígenos da superfície da célula ou da matriz, e as respostas tipo III são dirigidas contra os antígenos solúveis, e a

lesão tecidual envolvida é causada pelas respostas desencadeadas pelos complexos imunes. Uma categoria especial de resposta do tipo II envolve anticorpos IgG contra receptores de superfície celular que interrompem as funções normais do receptor, causando ativação descontrolada ou bloqueando a função do receptor. As reações de hipersensibilidade tipo IV são mediadas por células T, podendo ser subdivididas em três grupos. No primeiro grupo, a lesão tecidual é causada pela ativação dos macrófagos pelas células T_H1, o que resulta em uma resposta inflamatória. No segundo, a lesão é causada pela ativação das respostas inflamatórias eosinofílicas pelas células T_H2; no terceiro, a lesão é causada diretamente pelas células T citotóxicas (CTL).

características da alergia e que são conhecidas como **reações alérgicas**. As reações alérgicas podem, contudo, ser independentes de IgE. Os linfócitos T têm um papel predominante na dermatite alérgica de contato.

O papel biológico da IgE está na imunidade protetora, especialmente em resposta a vermes parasitas, que são prevalentes em países subdesenvolvidos. Em países industrializados, porém, a resposta de IgE a antígenos inócuos predomina, e a alergia é uma das doenças mais prevalentes (Figura 13.2). As reações alérgicas a antígenos ambientais comuns afetam até metade da população na América do Norte e na Europa e, embora raramente apresentem risco de vida, causam muito sofrimento e ausências à escola e ao trabalho. Devido à importância clínica da alergia nas sociedades industrializadas, sabe-se muito mais sobre a fisiopatologia das respostas mediadas pela IgE do que sobre o seu papel fisiológico normal, provavelmente devido à prevalência de alergias ter dobrado nos últimos 10-15 anos.

Neste capítulo, consideraremos primeiro os mecanismos que favorecem a produção de IgE. Descreveremos as reações alérgicas – as consequências fisiopatológicas da interação entre o antígeno e a IgE que está ligada ao receptor Fcε de alta afinidade (FcεRI) nos mastócitos e nos basófilos. Finalmente, consideraremos as causas e as consequências de outros tipos de reações de hipersensibilidade imunológica.

Reações alérgicas mediadas por IgE			
Síndrome	Alérgenos comuns	Via de entrada	Resposta
Anafilaxia sistêmica	Fármacos Soro Venenos Alimentos, p. ex., amendoins	Intravenosa (diretamente ou após absorção oral para a circulação sanguínea)	Edema Aumento da permeabilidade vascular Oclusão da traqueia Colapso circulatório Morte
Urticária aguda (pápula e rubor)	Pelos de animais Picadas de insetos Teste de alergia	Subcutânea	Aumento local no fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular
Rinoconjuntivite sazonal (febre do feno)	Pólen (artemísia, árvores, gramíneas) Fezes de ácaro	Inalada	Edema da da mucosa nasal Espirros
Asma	Pelos (gato) Pólen Fezes de ácaro	Inalada	Constricção brônquica Aumento da produção de muco Inflamação das vias aéreas
Alergia a alimentos	Nozes Amendoins Crustáceos Leite Ovos Peixes Soja Trigo	Oral	Vômito Diarreia Prurido (coceira) Urticária (vergoes) Anafilaxia (raramente)

Figura 13.2 Reações mediadas por IgE a antígenos extrínsecos. Todas as respostas mediadas por IgE envolvem a degranulação dos mastócitos, mas os sintomas do paciente podem ser muito diferentes, dependendo de o alérgeno ter sido injetado, inalado ou ingerido, e também da sua dose.

Sensibilização e produção de IgE

A IgE é produzida pelas células plasmáticas localizadas nos linfonodos que drenam o sítio de entrada do antígeno, ou localmente, nos sítios de reações alérgicas, pelas células plasmáticas derivadas dos centros germinativos que se desenvolvem nos tecidos inflamados. A IgE difere de outros isotipos de anticorpos por estar localizada predominantemente nos tecidos, onde está ligada aos mastócitos por receptores de superfície de alta afinidade denominados FcεRI. A ligação do antígeno à IgE produz ligações cruzadas entre esses receptores, causando a liberação de mediadores químicos pelos mastócitos, o que pode levar ao desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade tipo I. Os basófilos também expressam o FcεRI; assim, eles podem apresentar IgE ligada à superfície e também tomar parte na produção das reações de hipersensibilidade tipo I. Os fatores que levam a uma resposta de anticorpos dominada pela IgE ainda estão sendo investigados. Aqui, descreveremos nossa compreensão atual dos fatores que contribuem para esses processos.

13-1 Os alérgenos são frequentemente apresentados em baixas doses por uma via que favorece a produção de IgE

Certos antígenos e vias de apresentação de antígenos ao sistema imune favorecem a produção de IgE, a qual é regulada pelas células T_H2 CD4 (ver Seção 9-9). Grande parte da alergia humana é causada por um número limitado de alérgenos proteicos pequenos, inalados, que desencadeiam de modo reprodutível a produção de IgE em indivíduos suscetíveis. Uma vez que inalamos muitas proteínas diferentes que não induzem a produção de IgE, o que há de especial sobre as proteínas que são alérgenos comuns? Embora não tenhamos uma resposta completa, alguns princípios gerais emergiram (Figura 13.3). A maioria dos alérgenos são proteínas

Características dos alérgenos inalados que podem promover a instrução das células T _H 2 que estimulam as respostas de IgE	
Proteína, frequentemente com cadeias laterais de carboidratos	Somente as proteínas induzem respostas de células T
Enzimaticamente ativa	Os alérgenos frequentemente são proteases
Dose baixa	Favorece a ativação de células T CD4 produtoras de IL-4
Baixo peso molecular	O alérgeno pode difundir-se para fora da partícula no muco
Alta solubilidade	O alérgeno pode ser facilmente eluído da partícula
Estável	O alérgeno pode sobreviver na partícula dessecada
Contém peptídeos que se ligam ao MHC de classe II do hospedeiro	Necessário à instrução das células T

Figura 13.3 Propriedades dos alérgenos inalados. As características típicas dos alérgenos inalados são descritas neste quadro.

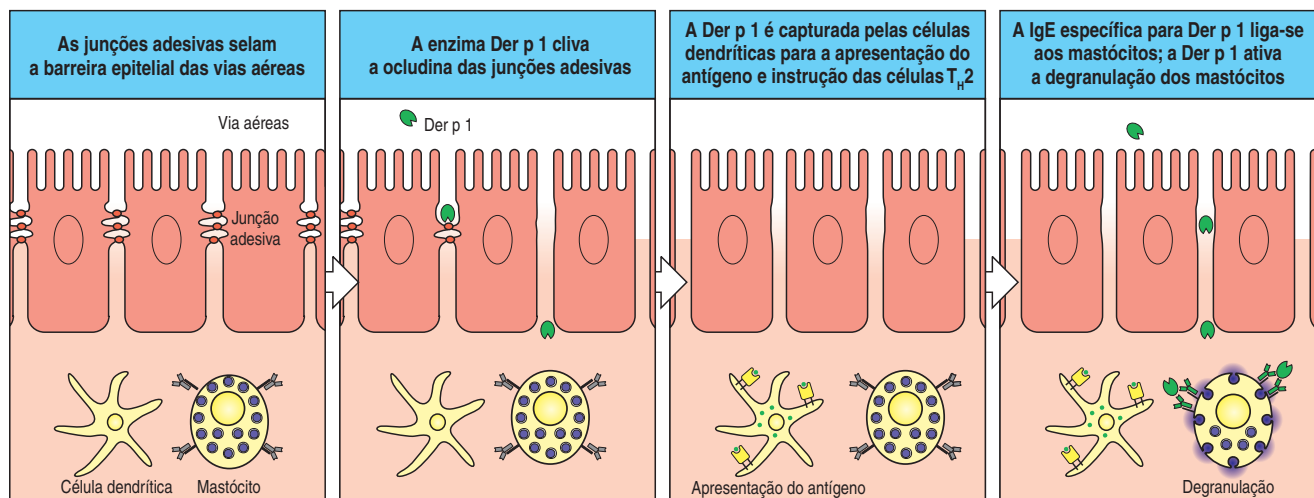
relativamente pequenas, altamente solúveis, que são transportadas em partículas dessecadas, como grãos de pólen ou fezes de ácaro. No contato com a mucosa das vias aéreas, por exemplo, o alérgeno separa-se da partícula e se difunde para a mucosa. Os alérgenos são tipicamente apresentados ao sistema imune em doses muito pequenas. Estimou-se que a exposição máxima de uma pessoa aos alérgenos comuns do pólen da artemísia (espécies de *Ambrosia*) não ultrapassa 1 μg por ano! Mesmo assim, muitas pessoas desenvolvem respostas de anticorpo IgE estimuladas por células T_H2 , irritantes e mesmo com risco de vida, a essas doses diminutas de alérgeno. É importante enfatizar que somente algumas das pessoas expostas a essas substâncias formam anticorpos IgE contra elas.

Parece provável que a apresentação transmucosa de um antígeno em doses muito baixas seja um meio particularmente eficiente de induzir respostas IgE estimuladas por T_H2 . A produção do anticorpo IgE requer células T_H2 produtoras de interleucina-4 (IL-4) e IL-13, podendo ser inibida por células T_H1 que produzem interferon- γ (IFN- γ) (ver Figura 9.13). A apresentação de baixas doses de antígenos pode favorecer a ativação das células T_H2 em relação às T_H1 (ver Seção 10-7), e muitos alérgenos comuns são enviados à mucosa respiratória por inalação de uma dose baixa. Na mucosa do trato respiratório, esses alérgenos encontram as células dendríticas que capturam o antígeno e processam suas proteínas eficientemente, tornando-se ativadas durante esse processo. Em algumas circunstâncias, mastócitos e eosinófilos podem também apresentar antígenos às células T e promover a diferenciação destas em células T_H2 .

Figura 13.4 A atividade enzimática de alguns alérgenos é capaz de penetrar nas barreiras epiteliais. A barreira epitelial das vias aéreas é formada por junções adesivas entre as células epiteliais. Partículas fecais do ácaro da poeira doméstica, *Dermatophagoides pteronyssimus*, contém a enzima proteolítica Der p 1 que atua como um alérgeno. Esta cliva a ocludina, uma proteína que ajuda a manter as junções adesivas, e assim destrói a função de barreira do epitélio. Antígenos fecais de ácaro podem atravessar e entrar em contato com as células dendríticas no tecido subepitelial. Der p 1 é capturada pelas células dendríticas, as quais são ativadas e se movem para os linfonodos (não mostrado), onde atuam como células apresentadoras de antígenos, induzindo a produção de células T_H2 específicas para Der p 1 e a produção de IgE específica para Der p 1. Essa enzima pode ligar-se diretamente à IgE específica nos mastócitos residentes, desencadeando a ativação dos mastócitos.

13-2 As enzimas são frequentes desencadeadores de alergias

Várias linhas de evidência sugerem que a IgE é importante na defesa do hospedeiro contra parasitas (ver Seção 11-16). Muitos parasitas invadem seu hospedeiro secretando enzimas proteolíticas que degradam o tecido conjuntivo, permitindo que o parasita penetre nos tecidos do hospedeiro; foi proposto que essas enzimas são particularmente ativas em promover as respostas T_H2 . Essa ideia recebe algum suporte dos muitos tipos de alérgenos que são enzimas. O principal alérgeno das fezes do ácaro da poeira doméstica (*Dermatophagoides pteronyssimus*), que é responsável por alergia em até 20% da população da América do Norte, é uma protease de cisteína, homóloga à papaína, conhecida como Der p 1. Essa enzima cliva a ocludina, uma proteína componente das junções compactas. Isso revela uma possível razão para a alergenicidade de determinadas enzimas. Por meio da destruição da integridade das junções compactas entre as células epiteliais, a Der p 1 pode ganhar um acesso anormal às células apresentadoras de antígeno, aos mastócitos e aos eosinófilos subepiteliais (Figura 13.4).



A tendência das proteases para induzir produção de IgE é destacada por indivíduos com a doença de Netherton (Figura 13.5), a qual é caracterizada por altos níveis de IgE e múltiplas alergias. O defeito nessa doença é a falta de um inibidor de protease denominado SPINK5, o qual se pensava inibir proteases liberadas por bactérias como *Staphylococcus aureus*, levantando, assim, a possibilidade de se utilizarem inibidores de proteases para tratar algumas desordens alérgicas. A protease de cisteína papaína, derivada do mamão, é usada como amaciante de carne e causa alergias em trabalhadores que preparam a enzima; essas são denominadas **alergias ocupacionais**. Nem todos os alérgenos são enzimas; por exemplo, dois alérgenos identificados em filárias são inibidores de enzimas. Muitos alérgenos proteicos derivados de plantas foram identificados e sequenciados, mas suas funções são atualmente obscuras. Assim, parece não haver uma associação sistemática entre a atividade enzimática e a alergenidade.

O conhecimento da identidade de proteínas alergênicas pode ter importância para a saúde pública e significância econômica, como ilustrado pelo caso relatado a seguir. Há alguns anos, um gene da castanha-do-pará, que codifica uma proteína rica em metionina e cisteína, foi transferido para a soja por engenharia genética para alimentar animais, com a intenção de melhorar o valor nutricional do grão de soja, que é pobre em aminoácidos contendo enxofre. Esse experimento levou à descoberta de que a proteína albumina 2S era o principal alérgeno da castanha-do-pará. A injeção de extratos de grão de soja geneticamente modificados na epiderme ativava uma resposta alérgica cutânea nas pessoas com alergia à castanha-do-pará. Como não era possível assegurar que os grãos de soja geneticamente modificados não entrariam na cadeia alimentar humana se fossem produzidos em grande escala, o desenvolvimento desse alimento geneticamente modificado foi abandonado.

13-3 A mudança de classe para IgE nos linfócitos B é favorecida por sinais específicos

Há dois principais componentes da resposta imune que leva à produção de IgE. O primeiro consiste em sinais que favorecem a diferenciação de células T virgens para um fenótipo T_H2 . O segundo compreende a ação de citocinas e sinais coestimuladores das células T_H2 que estimulam as células B para a produção de IgE.

O destino das células T CD4 virgens, respondendo a um peptídeo apresentado por uma célula dendrítica, é determinado pelas citocinas expostas antes e durante essa reposta, e pelas propriedades intrínsecas do antígeno, dose do antígeno e via de apresentação. A exposição a IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 favorece o desenvolvimento de células T_H2 , ao passo que a IL-12 e o IFN- γ (e seus relativos IL-23 e IL-27) favorecem o desenvolvimento de células T_H1 (ver Seção 8-19). O sistema imune de defesa do hospedeiro contra infecções por parasitas multicelulares está distribuído anatomicamente nos principais locais de entrada de tais parasitas: sobre a pele, sob as superfícies epiteliais das vias aéreas (tecidos linfoides associados às mucosas) e na submucosa do intestino (tecidos linfoides associados ao intestino). Nesses locais, as células do sistema imune inato e adaptativo são especializadas em secretar, predominantemente, citocinas que levam a respostas T_H2 . As células dendríticas nesses locais capturam o antígeno e migram para os linfonodos regionais, onde sua interação com as células T CD4 virgens leva as células T a se tornarem células T_H2 efetoras, as quais secretam IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 que mantêm um ambiente de citocinas no qual a diferenciação em células T_H2 é favorecida.

Há evidências de que a mistura de citocinas e quimiocinas no ambiente polarizam tanto os linfócitos T como as células dendríticas, direcionando-as para diferenciação em células T_H2 . Por exemplo, quimiocinas CCL2 (MCP-1), CCL7 (MCP-3) e CCL13 (MCP-4) atuam nos monócitos por meio de seus receptores CCR2, suprimindo a produção de IL-12 pelos monócitos ativados. Consequentemente, promovem respostas T_H2 . Entretanto, em geral, parece que a interação padrão en-

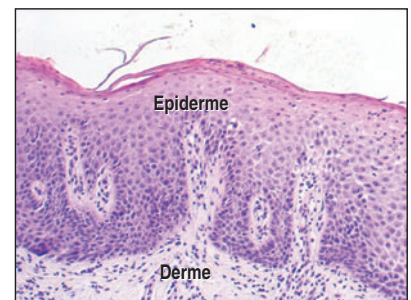


Figura 13.5 A síndrome de Netherton ilustra a associação de proteases com o desenvolvimento de altos níveis de IgE e alergia. Este homem de 26 anos com síndrome de Netherton, causada pela deficiência no inibidor de protease SPINK5, tem eritroderma persistente, infecções recorrentes na pele e outras partes e múltiplas alergias alimentares associadas a altos níveis séricos de IgE. Na fotografia superior, grandes placas eritematosas cobertas com escalas e erosões são vistas sobre o tronco superior. O quadro inferior mostra um corte da pele do mesmo paciente. Observe a hiperplasia da epiderme tipo psoríase. Neutrófilos também estão presentes na epiderme. Na derme, é evidente um infiltrado perivascular contendo células mononucleares e neutrófilos. Fonte: Sprecher, E. et al.: *Clin. Exp. Dermatol.* 2004, 29: 513-517.

tre as células dendríticas e as células T virgens (isto é, na ausência de estímulo inflamatório induzido por vírus e bactérias) direciona a polarização da diferenciação das células T para células T_H2 . Por outro lado, se o antígeno é encontrado pelas células dendríticas no contexto de sinais pró-inflamatórios, então as células dendríticas são estimuladas a produzir IL-12, IL-23 e IL27, as quais polarizam a resposta de células T para a produção de células T_H1 .

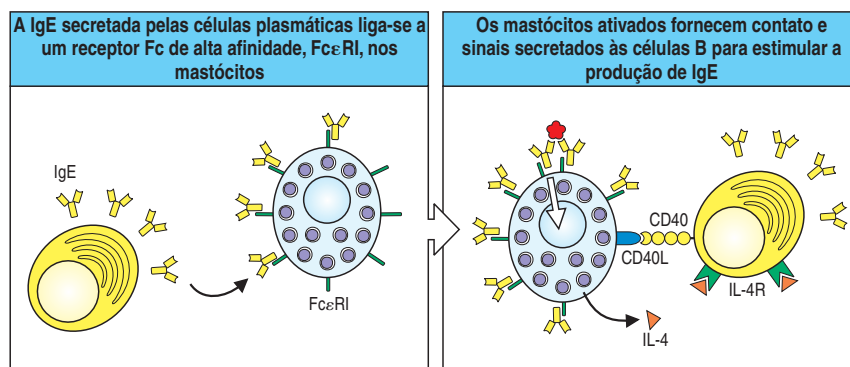
As citocinas e quimiocinas produzidas pelas células T_H2 amplificam a resposta T_H2 e estimulam a mudança de classe das células B para a produção de IgE. Como vimos no Capítulo 9, IL-4 e IL-13 promovem o primeiro sinal que direcionam as células B a produzirem IgE. As citocinas IL-4 e IL-13 ativam as tirosina quinases da família Janus Jak1 e Jak3 (ver Seção 6-23), que levam à fosforilação do regulador de transcrição STAT6, presente nos linfócitos T e B. Camundongos que não possuem IL-4, IL-13 ou STAT6 funcionais apresentam uma resposta T_H2 e mudança de classe para IgE defeituosa, demonstrando a importância central dessas citocinas nas vias de sinalização. A IL-4 e a IL-13 fornecem os primeiros sinais para a mudança de classe para IgE nas células B. O segundo sinal é a interação coestimuladora entre o ligante CD40 na superfície das células T com o CD40 da superfície das células B. Essa interação é essencial para toda mudança de classe de anticorpo. Pacientes com a síndrome da hiper IgM ligada ao X possuem deficiência do ligante CD40 e não produzem IgG, IgA ou IgE (ver Seção 12-10).

A resposta de IgE, uma vez iniciada, pode ser amplificada ainda mais pelos mastócitos e basófilos, que também podem estimular a produção de IgE (Figura 13.6). Essas células expressam o $Fc\epsilon RI$ e, quando ativadas pela ligação cruzada do antígeno com a IgE ligada ao $Fc\epsilon RI$, expressam o CD40L na superfície celular e secretam IL-4. Assim como as células T_H2 , elas podem estimular a mudança de classe e a produção de IgE pelas células B. A interação entre esses granulócitos especializados e as células B pode ocorrer no local da reação alérgica, pois as células B são observadas formando centros germinativos nos focos inflamatórios. O bloqueio desse processo de amplificação é um objetivo da terapia, pois, de outro modo, as reações alérgicas podem tornar-se autossustentadas.

13-4 Fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento da alergia mediada por IgE

Estudos demonstraram que 40% da população ocidental apresentam uma tendência exagerada a produzir respostas IgE a uma ampla variedade de alérgenos ambientais comuns. Esse estado é denominado **atopia** e tem uma forte base familiar, sendo influenciado por vários *loci* genéticos. Os indivíduos atópicos têm níveis totais mais elevados de IgE na circulação e níveis mais elevados de eosinófilos do que pessoas normais. Eles são mais suscetíveis a doenças alérgicas, como a febre do feno e a asma. Variações ambientais e genéticas contribuem cada uma em 50% para o risco de doenças alérgicas como a asma. A procura de ligações

Figura 13.6 A ligação do antígeno à IgE ligada aos mastócitos leva à amplificação da produção de IgE. Quadro esquerdo: A IgE secretada pelas células plasmáticas liga-se ao receptor de IgE de alta afinidade nos mastócitos (ilustrado aqui) e basófilos. Quadro direito: Quando a IgE ligada à superfície faz ligação cruzada com o antígeno, essas células expressam o ligante de CD40 (CD40L) e secretam IL-4 que, por sua vez, liga-se aos receptores da IL-4 (IL-4R) nas células B ativadas, estimulando a mudança de classe pelas células B e a produção de mais IgE. Essas interações podem ocorrer *in vivo* no sítio de inflamação desencadeada pelo alérgeno, como, por exemplo, nos agregados linfóides associados aos brônquios.



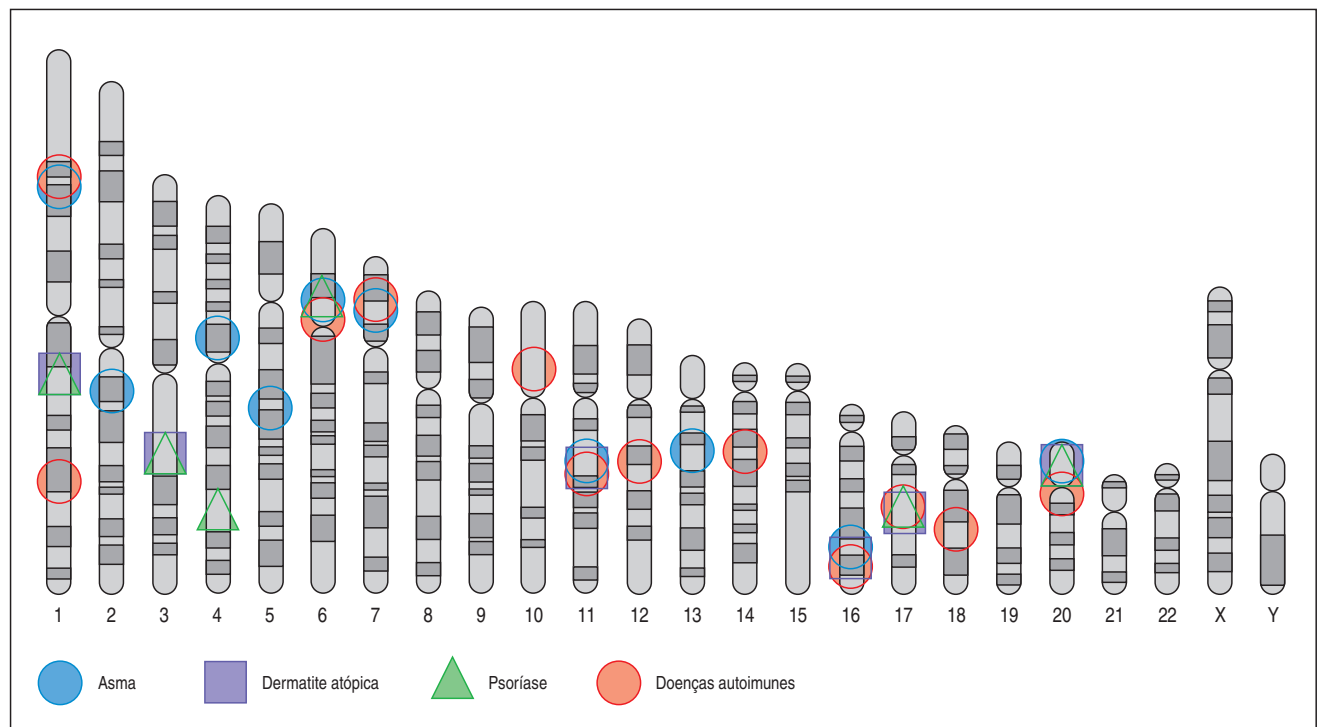
em todo o genoma descobriu inúmeros genes distintos de suscetibilidade para as doenças alérgicas, dermatite atópica e asma, embora exista um pequeno elo de ligação entre as duas, sugerindo que a predisposição genética difere um pouco (Figura 13.7). Além disso, há muitas diferenças étnicas nos genes de suscetibilidade para as mesmas doenças. Muitas das regiões associadas a alergia ou asma estão também associadas às doenças inflamatórias psoríase e quatro doenças autoimunes, sugerindo a presença de genes que estão envolvidos na exacerbação da inflamação (ver Figura 13.7).

Um gene candidato de suscetibilidade para asma e a dermatite atópica, no cromossoma 11q12-13, codifica a subunidade β do receptor de IgE de alta afinidade. Outra região do genoma associada a doença, 5q31-33, contém ao menos quatro tipos de genes candidatos que podem ser responsáveis por uma suscetibilidade aumentada. Primeiro, há um agrupamento de genes para citocinas intimamente ligados que promovem a resposta T_H2 , aumentando a troca de classe para IgE, a sobrevivência de eosinófilos e a proliferação de mastócitos. Esse grupo de genes inclui aqueles para IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Em particular, a variação genética na região promotora do gene da IL-4 tem sido associada ao aumento dos níveis de IgE em indivíduos atópicos. Uma variante do promotor dirige o aumento da expressão de um gene repórter em sistemas experimentais e assim talvez produza aumento de IL-4 *in vivo*. A atopia está também associada a uma mutação com ganho de função na subunidade α do receptor de IL-4, a qual causa um aumento na sinalização após a ligação com o receptor.

Um segundo grupo de genes nessa região do cromossoma 5 é a família TIM (*T cell immunoglobulin domain and mucin domain*), a qual codifica proteínas de superfície celular de células T. Em camundongos, a proteína Tim-3 é expressa especifi-

Figura 13.7 Loci de suscetibilidade para asma, dermatite atópica e outras desordens imunes identificados por varreduras genômicas. Somente loci com ligação significativa estão indicados. Aglomeração de genes de suscetibilidade a doenças é encontrado para o MHC no cromossoma 6p21 e também em diversas outras regiões genômicas. Há de fato pequena sobreposição entre genes de sus-

cetibilidade para asma e dermatite atópica, sugerindo que fatores genéticos específicos estão envolvidos em ambas. Há também alguma sobreposição entre genes de suscetibilidade para asma e aqueles para doenças autoimunes, e entre aqueles para doenças inflamatórias da pele psoríase e de dermatite atópica. Adaptada de Cookson, W.: *Nat. Rev. Immunol.* 2004, 4: 978-988.



camente nas células T_H1 e regula negativamente a resposta T_H1 , ao passo que Tim-2 (e nem tanto Tim-1) é expressa preferencialmente em células T_H2 , regulando negativamente a sua resposta. Linhagens de camundongos que carregam diferentes variantes dos genes TIM diferem na suscetibilidade à inflamação alérgica das vias aéreas e na produção de IL-4 e IL-13 pelas células T. Variações herdadas nos genes TIM em humanos têm sido correlacionadas com níveis de hiper-reatividade das vias aéreas, condição na qual um irritante não-específico causa contração dos músculos lisos dos brônquios similar ao que ocorre na asma. O terceiro gene candidato de suscetibilidade no cromossoma 5 é o gene que codifica a p40, uma das duas subunidades da IL-12. Essa citocina promove respostas T_H1 ; uma variação genética na expressão de IL-12 e p40 que causa uma redução na produção de IL-12 foi encontrada em associação à asma mais severa. Um quarto gene candidato de suscetibilidade, o receptor β -adrenérgico, é codificado nessa região, e uma variação nesse receptor pode estar associada a uma variação na responsividade do músculo liso a ligantes endógenos e farmacológicos.

Essa complexidade ilustra um desafio comum na identificação da base genética de doenças complexas. Regiões relativamente pequenas do genoma, identificadas como contendo genes para a suscetibilidade alterada a doenças, podem conter muitos bons candidatos, conforme o que se sabe sobre sua atividade fisiológica. A identificação correta do gene, ou genes, pode necessitar estudos em grandes populações de pacientes e controles. Para o cromossoma 5q31-33, ainda é cedo para se saber acerca da importância desses diferentes polimorfismos em uma doença tão complexa como a atopia.

Um segundo tipo de variação hereditária nas respostas de IgE está ligado à região do HLA de classe II (a região do MHC de classe II humano) e afeta as respostas a alérgenos específicos mais do que uma suscetibilidade geral à atopia. A produção de IgE em resposta a determinados alérgenos está associada a determinados alelos do HLA de classe II, implicando que combinações específicas de MHC:peptídeo podem favorecer uma forte resposta T_H2 . Por exemplo, as respostas de IgE a vários alérgenos do pólen de artemísia estão particularmente associadas a haplótipos contendo o alelo *DRB1*1501* do HLA de classe II. Assim, muitos indivíduos estão em geral predispostos a produzir respostas T_H2 e especificamente predispostos a responder a alguns alérgenos mais do que a outros. Porém, as alergias a fármacos comuns, como a penicilina, não estão associadas ao HLA de classe II ou à presença ou ausência de atopia.

Há também, provavelmente, genes que afetam apenas alguns aspectos particulares das doenças alérgicas. Por exemplo, na asma, há evidências de que diferentes genes afetam, pelo menos, três aspectos da doença: a produção de IgE, a resposta inflamatória e a resposta clínica a diferentes tipos de tratamento. Polimorfismos no gene que codifica a ADAM33 – uma metaloproteinase expressa pelo músculo liso dos brônquios e fibroblastos pulmonares – têm sido associados à asma e à hiper-reatividade brônquica. Esse é, provavelmente, um exemplo de variação genética na resposta inflamatória pulmonar e de mudanças anatômico-patológicas que ocorrem nas vias aéreas (remodelagem das vias aéreas), levando a um aumento da suscetibilidade à asma. Alguns polimorfismos genéticos bem-caracterizados de genes candidatos associados à asma são descritos na Figura 13.8, além de possíveis maneiras pelas quais a variação genética pode afetar o tipo de doença que se desenvolve e sua resposta a fármacos.

A prevalência de alergia atópica e, em particular, de asma está crescendo nas regiões economicamente avançadas do mundo, uma observação que é mais bem explicada por fatores ambientais. Os quatro principais fatores ambientais são as mudanças na exposição a agentes infecciosos no início da infância, a poluição ambiental, os níveis de alérgenos e as alterações na dieta. A poluição têm sido culpada por um aumento na incidência de doenças cardiopulmonares não-alérgicas, como a bronquite crônica, mas a associação com alergia tem sido menos fácil de demonstrar. Há, contudo, crescentes evidências para uma interação entre

Gene	Natureza do polimorfismo	Possível mecanismo de associação
IL-4	Variante do promotor	Varição na expressão da IL-4
Cadeia β do receptor de IL-4	Variante estrutural	Aumento da sinalização em resposta à IL-4
Cadeias β do receptor de alta afinidade para IgE	Variante estrutural	Varição nas consequências da ligação da IgE pelo antígeno
Genes MHC de classe II	Variantes estruturais	Apresentação aumentada de determinados peptídeos derivados de alérgenos
Locus α do receptor de células T	Marcadores de microsatélites	Aumento do reconhecimento das células T de determinados peptídeos derivados de alérgenos
ADAM33	Variantes estruturais	Varição no remodelamento das vias aéreas
Receptor β_2 -adrenérgico	Variantes estruturais	Aumento na hiper-reatividade brônquica*
5-lipoxigenase	Variante do promotor	Varição na produção do leucotrieno [†]
Gene da família TIM	Variantes do promotor e estruturais	Regulação do balanço T_H1/T_H2

Figura 13.8 Genes candidatos à suscetibilidade à asma. *Podem também afetar a resposta à terapia de broncodilatadores com agonistas β_2 -adrenérgicos. [†]Pacientes com alelos associados à redução na produção da enzima não apresentam uma resposta benéfica ao fármaco inibidor da 5-lipoxigenase. Esse é um exemplo do efeito farmacogenético, no qual a variação genética afeta a resposta à medicação.

alérgenos e poluição, particularmente em indivíduos geneticamente sensíveis. Partículas de escapamento de diesel são os poluentes mais bem estudados nesse contexto, pois elas aumentam a produção de IgE em 20-50 vezes quando combinadas com alérgenos, com uma mudança que acompanha também a produção de citocinas. Químicos reativos oxidantes parecem ser gerados em indivíduos menos preparados para lidar com esta agressão, podendo ter um risco aumentado para doenças alérgicas. Genes que podem estar dirigindo esta suscetibilidade são *GSTP1* e *GSTM*, os membros da superfamília da glutathione-S-transferase, pois as pessoas com alelos variantes desses genes mostraram hiper-reatividade das vias aéreas quando expostos a alérgenos. Além disso, fatores genéticos podem explicar porque as evidências epidemiológicas para uma associação entre poluição e alergia permanece moderada no melhor dos casos, como pode apenas ser aplicada a indivíduos geneticamente sensíveis.

Uma diminuição na exposição aos patógenos microbianos como uma possível causa do aumento das doenças alérgicas também têm recebido muita atenção desde que a ideia foi inicialmente postulada em 1989. Essa é conhecida como a “hipótese da higiene” (Figura 13.9). A proposta é que ambientes menos higiênicos, principalmente ambientes que predisõem a infecções no início da infância, auxiliariam a proteger contra atopia e asma. Isso implica que, normalmente, a resposta T_H2 predomina sobre a resposta T_H1 no início da infância e que o sistema imune é reprogramado para uma resposta dominada por T_H1 pela resposta de citocinas nas infecções precoces.

Existem várias evidências que sustentam essa hipótese, mas algumas observações são difíceis de conciliar. A favor, há a evidência para um desvio favorecendo a resposta T_H2 em neonatos, nos quais as células dendríticas produzem menos IL-12, e as células T produzem menos IFN- γ do que crianças mais velhas e adultos. Há também evidências de que a exposição às infecções na infância, com a exceção importante de algumas infecções respiratórias que consideraremos a seguir, auxiliaria a proteger contra o desenvolvimento de doenças alérgicas atópicas. Assim, crianças mais novas de famílias com três ou mais irmãos e crianças com idade

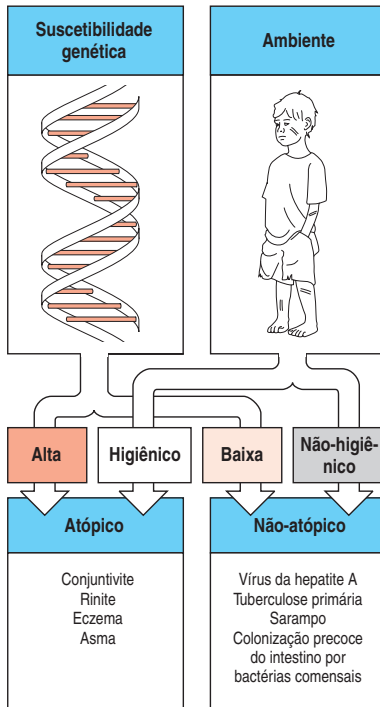


Figura 13.9 Genes, ambiente e doenças alérgicas atópicas. Tanto os fatores hereditários quanto os fatores ambientais são importantes determinantes da probabilidade de desenvolvimento de doença alérgica atópica. Alguns genes conhecidos que influenciam o desenvolvimento de asma estão descritos na Figura 13.8. O postulado da “hipótese da higiene” é que a exposição a determinados agentes infecciosos na infância direciona o sistema imune para um estado geral de resposta T_H1 e não atopia. Por outro lado, crianças com suscetibilidade genética à doença alérgica atópica que vivem em um ambiente com baixa exposição a doenças infecciosas tendem a produzir uma resposta T_H2 , a qual predomina naturalmente no período neonatal. Acredita-se que essas crianças seriam mais suscetíveis a desenvolver doenças alérgicas atópicas.

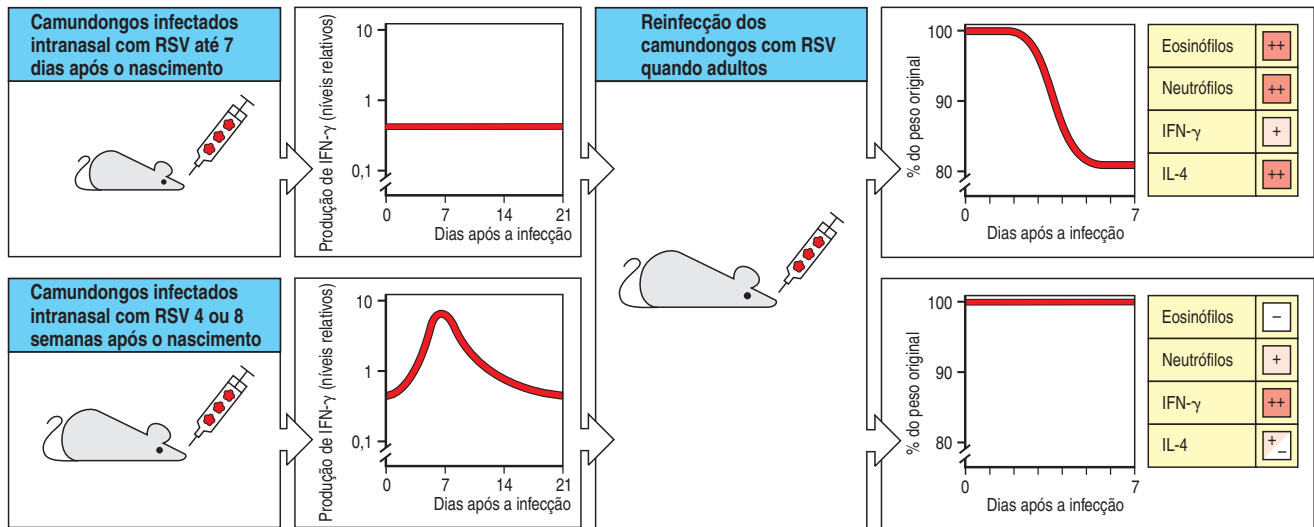
abaixo de seis meses que são expostas a outras crianças nas creches, sujeitas a uma maior exposição à infecção, estão, de alguma forma, mais protegidas contra atopia e asma. Além disso, a colonização precoce do intestino por bactérias comensais, como os lactobacilos e as bifidobactérias, ou a infecção por patógenos como *Toxoplasma gondii* (que estimula uma resposta T_H1) ou *Helicobacter pylori*, estão associadas a uma redução da prevalência de doenças alérgicas.

Uma história de infecção com vírus do sarampo ou hepatite A e testes cutâneos positivos para tuberculina (sugerindo exposição prévia e resposta imune ao *Mycobacterium tuberculosis*) também parecem ter uma associação negativa com atopia. O correspondente humano da proteína murina Tim-1, o qual pode ser importante na determinação da hiper-reatividade das vias aéreas e na produção de IL-4 e IL-13 pelas células T, é o receptor celular do vírus da hepatite A. A infecção das células T pelo vírus da hepatite A pode influenciar diretamente sua diferenciação e produção de citocinas, limitando o desenvolvimento de respostas T_H2 .

Em contraste a essa associação negativa entre a infecção na infância e o desenvolvimento de atopia e de asma, há evidências de que crianças que tiveram ataques de bronquiolite associada a infecção pelo vírus sincicial respiratório (RSV) são mais suscetíveis ao desenvolvimento de asma. Esse efeito do RSV pode ser dependente da idade na qual ocorreu a primeira infecção. A infecção de camundongos neonatais com RSV foi seguida por um decréscimo na resposta de IFN- γ comparada a camundongos desafiados com 4 a 8 semanas de idade. Quando esses camundongos foram novamente infectados com RSV, com 12 semanas de idade, aqueles que receberam o vírus quando neonatos sofreram inflamação pulmonar mais severa do que aqueles que receberam o vírus com 4 a 8 semanas de idade (Figura 13.10). De maneira similar, crianças hospitalizadas com infecção por RSV apresentam um desvio na produção de citocinas do IFN- γ para a IL-4, a citocina que induz a resposta T_H2 . Todas essas descobertas sugerem que uma infecção por um organismo que evoca uma resposta imune T_H1 precocemente possa reduzir a probabilidade das respostas de T_H2 tardiamente na vida, e vice-versa.

Entretanto, o maior desapontamento para a teoria da higiene é a forte correlação inversa entre a infecção por helmintos (como ancilóstomos e esquistossomas) e o desenvolvimento de alergias. Um estudo na Venezuela mostrou que crianças tratadas por um período prolongado com agentes anti-helmínticos apresentavam uma maior prevalência de atopia quando comparadas a crianças não-tratadas e intensamente parasitadas. Como vimos, no entanto, infecção por helmintos direciona a resposta para a subpopulação T_H2 , uma correlação inversa com a atopia é difícil de conciliar com a ideia de que a polarização da resposta de células T direcionadas para T_H1 seja o mecanismo geral para o efeito protetor da infecção contra o desenvolvimento de atopia.

Essas observações levaram a uma modificação na hipótese da higiene conhecida como **hipótese da regulação contrária**. Essa hipótese propõe que todo o tipo de infecção pode proteger contra o desenvolvimento de atopia pelo direcionamento da produção de citocinas reguladoras, como IL-10 e TGF- β , as quais regulam negativamente tanto T_H1 quanto T_H2 (ver Seção 8-19). No ambiente higiênico, as crianças sofrem menos infecções, resultando em uma menor produção dessas citocinas. Nenhuma via molecular induzida por exposição a micróbios, nem resposta indutora de tolerância no hospedeiro foi identificada até o momento, mas existem diversos produtos microbianos com potencial atividade imunorreguladora. Por exemplo, exposição das células dendríticas a vários ligantes dos receptores semelhantes ao Toll (TLR), como lipopolissacarídeos bacterianos (o ligante para o TLR-4), CpG DNA (o ligante para o TLR-9), ou mediadores pró-inflamatórios como IFN- γ , podem estimular a produção de indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), uma enzima que degrada o aminoácido essencial triptofano. Células dendríticas expressando IDO podem suprimir resposta inflamatória mediada por T_H2 e promover a diferenciação de células T reguladoras, promovendo efeitos protetores imediatos e de longo prazo contra alergia. Fatores genéticos podem também es-



tar envolvidos neste tipo de regulação devido ao fato de ter sido encontrada em crianças recém-nascidas com predisposição genética para alergia uma função prejudicada de células T reguladoras.

13-5 Células T reguladoras podem controlar a resposta alérgica

Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de indivíduos atópicos têm uma tendência para secretar citocinas T_H2 após estimulação não-específica via receptor de células T, ao passo que indivíduos não-atópicos, não. Isso sugere que mecanismos regulatórios têm um importante papel na prevenção de resposta a alérgenos mediada por IgE. Células T reguladoras, em particular, estão recebendo atenção considerável com referência a todos os tipos de doenças mediadas imunologicamente. Todos os diferentes tipos de células T reguladoras (ver Seção 8-17) podem ter participação na modulação da alergia. Células T reguladoras naturais (células CD4 CD25 T_{reg}) de indivíduos atópicos são defeituosas na supressão da produção de citocinas T_H2 comparadas àquelas de indivíduos não-atópicos, e essa inabilidade é sempre mais pronunciada na estação do pólen. Mais evidências encontradas em camundongos deficientes na produção do fator de transcrição FoxP3, o mais importante fator desencadeador para produção de células T_{reg} CD4 CD25, os quais desenvolvem manifestações alérgicas incluindo eosinofilia, níveis elevados de IgE e inflamação alérgica das vias aéreas, sugerindo que esses resultam da ausência de células T reguladoras. Essa síndrome pode ser parcialmente revertida por uma deficiência concomitante de STAT6, a qual previne independentemente o desenvolvimento da resposta T_H2 (ver Seção 13-3).

Células T reguladoras podem também ser induzidas por uma variedade de tipos celulares secretores de IDO (ver Seção 13-4). Células dendríticas secretam IDO quando ativadas através da estimulação do receptor TLR-9 pelos ligantes contendo CpG DNA não-metilado. Secreção de IDO por células pulmonares residentes estimuladas por esta via têm mostrado melhora na asma experimental induzida em camundongos.

Resumo

As reações alérgicas são o resultado da produção de anticorpos IgE específicos contra antígenos inofensivos comuns. Alérgenos são antígenos pequenos que comumente provocam uma resposta mediada por anticorpos IgE. Esses antígenos normalmente entram no organismo em baixas doses por difusão através da superfície

Figura 13.10 Resposta à infecção e desafio de camundongos com o vírus sincicial respiratório (RSV) de acordo com o período da infecção primária. Os camundongos respondem à infecção por RSV de diferentes maneiras, de acordo com a idade em que sofreram a infecção primária. O quadro à esquerda mostra a resposta de IFN- γ após a infecção neonatal (quadro superior) ou a infecção na 4ª ou 8ª semana de idade (quadro inferior). Camundongos infectados no período neonatal não produzem IFN- γ . O quadro à direita mostra as consequências da reinfecção de dois grupos de camundongos quando adultos. Os camundongos que receberam a infecção no período neonatal apresentaram perda de peso e uma resposta inflamatória severa à reinfecção, com infiltração dos pulmões por eosinófilos e neutrófilos, acompanhada de produção da citocina IL-4 de células T_H2 . Por outro lado, camundongos que receberam a infecção primária a 4 ou 8 semanas de idade não apresentaram perda de peso, possuíam leve infiltração de neutrófilos e produziam a citocina IFN- γ de células T_H1 .

mucosa e desencadeiam uma resposta T_H2 . A diferenciação de células T alérgeno-específicas virgens em células T_H2 é também favorecida por citocinas como IL-4 e IL-13. Células T_H2 alérgeno-específicas produzindo IL-4 e IL-13 direcionam células B a produzir IgE. Os anticorpos IgE produzidos em resposta a alérgenos ligam-se aos receptores de alta afinidade para IgE em mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados. A produção de IgE pode ser amplificada por estas células, pois sob ativação elas produzem IL-4 e o ligante CD40. A tendência para a produção acentuada de IgE é influenciada por fatores genéticos e ambientais. Uma vez que tenha sido produzido IgE em resposta a alérgenos, a reexposição ao alérgeno desencadeia uma resposta alérgica. A imunorregulação é crucial no controle de doença alérgica por meio de vários mecanismos, incluindo células T reguladoras. Na próxima parte do capítulo, descreveremos o mecanismo e a patologia da resposta alérgica.

Mecanismos efetores nas reações alérgicas

As reações alérgicas são desencadeadas quando os alérgenos fazem ligações cruzadas com a IgE pré-formada ligada ao receptor de alta afinidade $Fc\epsilon RI$ nos mastócitos. Os mastócitos revestem as superfícies corporais e servem para alertar o sistema imune da infecção local. Uma vez ativados, eles provocam reações inflamatórias pela secreção de mediadores químicos armazenados nos grânulos pré-formados e sintetizam prostaglandinas, leucotrienos e citocinas. Na alergia, eles provocam reações muito desagradáveis a antígenos inócuos que não estão associados a patógenos invasores que necessitam ser expelidos. As consequências da ativação dos mastócitos, mediada por IgE, dependem da dose de antígeno e de sua via de entrada. Os sintomas variam da coriza irritante da febre do feno, quando o pólen é inalado, até o colapso circulatório com risco de vida que ocorre na anafilaxia sistêmica (Figura 13.11). A reação alérgica imediata causada pela degranulação dos mastócitos é seguida por uma inflamação mais sustentada, conhecida como resposta de fase tardia. Essa resposta tardia envolve o recrutamento de outras células efetoras, principalmente dos linfócitos T_H2 , dos eosinófilos e dos basófilos, que contribuem significativamente para a imunopatologia da resposta alérgica.

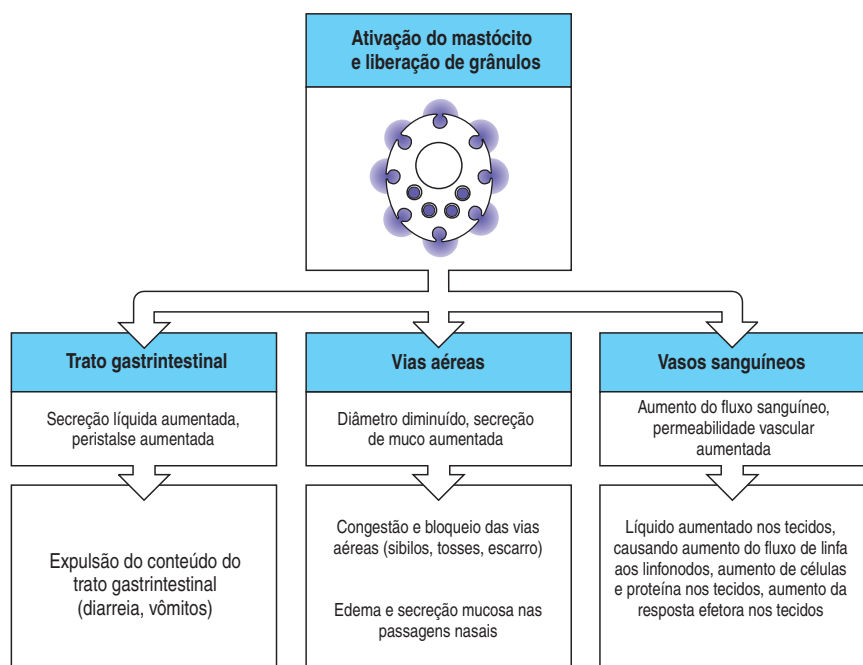


Figura 13.11 A ativação dos mastócitos tem diferentes efeitos nos diferentes tecidos.

13-6 A maioria da IgE está ligada a células e ativa os mecanismos efetores do sistema imune por vias diferentes daquelas de outros isotipos de anticorpos

Os anticorpos ativam as células efectoras como os mastócitos por meio de receptores específicos para as regiões Fc constantes. A maioria dos anticorpos ativa os receptores Fc somente após a ligação da região variável do anticorpo a um antígeno específico, formando um complexo imune de antígeno e anticorpo. Todavia, a IgE é uma exceção, pois é capturada por receptores de alta afinidade Fc ϵ na ausência de antígeno ligado. Isso significa que, diferentemente de outros anticorpos, que são encontrados nos fluidos corporais, a IgE é encontrada principalmente fixa aos tecidos, nos mastócitos que contêm esse receptor, bem como nos basófilos e eosinófilos ativados circulantes. A ligação da IgE, unida às células, com o antígeno específico desencadeia a ativação dessas células no local de entrada do antígeno nos tecidos. A liberação de mediadores inflamatórios lipídicos, citocinas e quimiocinas nos locais das reações desencadeadas pela IgE resulta no recrutamento de eosinófilos e basófilos para aumentar a resposta de hipersensibilidade do tipo I. Ela também recruta outras células efectoras, incluindo os linfócitos T que podem mediar uma resposta localizada do tipo IV.

Existem dois tipos de receptores que se ligam ao Fc da IgE. O primeiro, Fc ϵ RI, é um receptor de alta afinidade da superfamília das imunoglobulinas, que se liga à IgE nos mastócitos, nos basófilos e nos eosinófilos ativados (ver Seção 9-24). Quando a IgE ligada à célula sofre uma ligação cruzada por um antígeno específico, o Fc ϵ RI envia um sinal de ativação. Altos níveis de IgE, como aqueles encontrados em indivíduos com doenças alérgicas ou infecções parasitárias, podem resultar no aumento marcante da expressão do Fc ϵ RI na superfície dos mastócitos, no aumento da sensibilidade dessas células à ativação por baixas concentrações de antígeno específico e no aumento da liberação de mediadores e citocinas dependentes de IgE.

O segundo receptor de IgE, Fc ϵ RII, conhecido como **CD23**, é uma lectina tipo-C estruturalmente não-relacionada ao Fc ϵ RI, que se liga à IgE com baixa afinidade. O CD23 é encontrado em muitos tipos celulares diferentes, incluindo células B, células T ativadas, monócitos, eosinófilos, plaquetas, células dendríticas foliculares e algumas células epiteliais tímicas. Pensava-se que esse receptor era crucial na regulação dos níveis de anticorpos IgE, porém uma linhagem de camundongos nocautes para o gene CD23 ainda desenvolvem respostas policlonais de IgE relativamente normais. Entretanto, CD23 parece estar envolvido em aumentados níveis de IgE em determinadas situações. Respostas contra antígenos específicos são aumentadas na presença de alguns antígenos complexados com IgE, mas esse aumento falha em camundongos sem o gene CD23. Isto tem sido interpretado como uma indicação de que o CD23 nas células apresentadoras de antígenos possui um papel na captura de antígenos complexados com IgG.

13-7 Os mastócitos localizam-se nos tecidos e coordenam as reações alérgicas

Os mastócitos foram descritos por Ehrlich no mesentério de coelhos e denominados *Mastzellen* ("células gordas"). Assim como os basófilos, os mastócitos contêm grânulos ricos em proteoglicanos ácidos que se coram com corantes básicos. Os mastócitos são derivados de células-tronco hematopoiéticas, mas amadurecem localmente, com frequência residindo em superfícies expostas a alérgenos e a patógenos. Os principais fatores para crescimento e desenvolvimento de mastócitos inclui fator de células-tronco (o ligante para tirosina quinase Kit), IL-3 e citocinas T_H2, como IL-4 e IL-9. Os camundongos com c-Kit defeituoso não possuem mastócitos diferenciados e não podem produzir respostas inflamatórias mediadas pela IgE, mostrando que tais respostas dependem quase exclusivamente dos mas-

tócitos. A ativação dos mastócitos é dependente da ativação de fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase) nos mastócitos pelo Kit, e a inativação farmacológica da isoforma p110 δ do PI 3-quinase protege contra a resposta alérgica em camundongos. P110 δ é, assim, um potencial alvo terapêutico em alergias e outras patologias relacionadas a mastócitos.

Os mastócitos expressam Fc ϵ RI constitutivamente em suas superfícies e são ativados quando os antígenos fazem ligações cruzadas com a IgE ligada a esses receptores (ver Figura 9.35). Diferentes níveis de estimulação resultam em respostas variadas, por exemplo, baixos níveis de alérgenos resultam em ocupação baixa de receptor fornecendo um sinal forte que leva à inflamação alérgica. Contrariamente, níveis mais altos de ocupação pelo antígeno podem induzir à produção de citocinas imunorreguladoras como IL-10. Dessa forma, os mastócitos exibem várias respostas dependentes dos sinais que recebem.

A degranulação dos mastócitos ocorre em segundos, liberando uma série de mediadores inflamatórios pré-formados (ver Figura 12.12). Entre eles estão a **histamina**, uma amina vasoativa de vida curta que causa um aumento imediato do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular local, e as enzimas dos mastócitos, como a quimase, a triptase e as esterases de serina. Essas enzimas, por sua vez, podem ativar as metaloproteinases de matriz, que degradam as proteínas da matriz tecidual, causando a destruição dos tecidos. Grandes quantidades do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) também são liberadas pelos mastócitos após ativação. Alguns desses componentes são armazenados nos grânulos (pré-formados), e outros são recém-sintetizados após a ativação dos mastócitos. O TNF- α ativa as células endoteliais, aumentando a expressão das moléculas de adesão que promovem o influxo de leucócitos e linfócitos inflamatórios para os tecidos (ver Capítulo 2).

No momento da ativação, os mastócitos sintetizam e liberam quimiocinas, mediadores lipídicos, como as prostaglandinas, os leucotrienos e o fator ativador plaquetário (PAF), além de outras citocinas, como IL-4 e IL-13, que perpetuam a resposta T_H2. Esses mediadores contribuem para a resposta inflamatória crônica e aguda.

Classe do produto	Exemplos	Efeitos biológicos
Enzima	Triptase, quimase, catepsina G, carboxipeptidase	Remodelam a matriz do tecido conjuntivo
Mediador tóxico	Histamina, heparina	Tóxicos para parasitas Aumentam a permeabilidade vascular Causam contração do músculo liso
Citocina	IL-4, IL-13	Estimulam e amplificam as respostas de células T _H 2
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promovem produção e ativação de eosinófilos
	TNF- α (algumas armazenadas pré-formadas nos grânulos)	Promove a inflamação, estimula a produção de citocinas por vários tipos celulares e ativa o endotélio
Quimiocina	CCL3	Atrai monócitos, macrófagos e neutrófilos
Mediador lipídico	Leucotrienos B ₄ , C ₄ , Prostaglandinas D ₂ , E ₂	Causam contração do músculo liso Aumentam a permeabilidade vascular Estimulam a secreção de muco
	Fator ativador de plaquetas	Atrai leucócitos Amplifica a produção de mediadores lipídicos Ativa neutrófilos, eosinófilos e plaquetas

Figura 13.12 Moléculas liberadas por mastócitos ativados. Os mastócitos produzem uma ampla variedade de proteínas biologicamente ativas e outros mediadores químicos. As enzimas e os mediadores tóxicos listados nas primeiras duas linhas do quadro são liberados dos grânulos pré-formados. As citocinas, as quimiocinas e os mediadores lipídicos são sintetizados após ativação.

Os mediadores lipídicos, em particular, atuam rapidamente causando contração do músculo liso, aumento da permeabilidade vascular e secreção de muco, induzindo também o influxo e a ativação dos leucócitos que contribuem para a fase tardia da resposta alérgica. Os mediadores lipídicos são derivados dos fosfolipídeos de membrana, os quais são clivados para liberar as moléculas precursoras do ácido araquidônico. Essas moléculas podem ser modificadas por duas vias, dando origem a prostaglandinas, a troboxanos e a leucotrienos. A prostaglandina D_2 é a principal prostaglandina produzida pelos mastócitos e recruta linfócitos T_H2 , eosinófilos e basófilos, todos os quais expressam sua proteína receptora (PTGDR). A prostaglandina D_2 é crítica para o desenvolvimento de doenças alérgicas como a asma, e o polimorfismo do PTGDR tem sido relacionado a um maior risco para o desenvolvimento de asma. Os leucotrienos, especialmente B4 e C4, são também importantes na sustentação da resposta inflamatória tecidual. Muitos anti-inflamatórios são inibidores do metabolismo do ácido araquidônico. A aspirina, por exemplo, é um inibidor da enzima cicloxigenase e bloqueia a produção de prostaglandinas.

A ativação de mastócitos mediada por IgE comanda uma importante cascata inflamatória que é amplificada pelo recrutamento de diversos tipos celulares, incluindo eosinófilos, basófilos, linfócitos T_H2 , linfócitos B e células dendríticas. A importância fisiológica dessas reações está na defesa contra infecções parasitárias (ver Seção 9-25). Na alergia, contudo, as reações crônicas e agudas desencadeadas pela ativação dos mastócitos têm importantes consequências fisiopatológicas, como se vê nas doenças associadas com resposta alérgica a antígenos ambientais. Crescentemente, mastócitos estão sendo considerados como tendo um papel na imunorregulação e também como mediadores de reações pró-inflamatórias. Altas concentrações de alérgenos, levando a uma alta ocupação dos receptores de IgE, resultam mais em imunorregulação do que em consequências inflamatórias. Os mastócitos podem também ter participação em reações autoimunes.

13-8 Os eosinófilos estão normalmente sob rígido controle para prevenir respostas tóxicas inadequadas

Os eosinófilos são leucócitos granulocíticos originados na medula óssea, assim chamados devido a seus grânulos, que contêm proteínas básicas ricas em arginina e se coram de laranja brilhante pelo corante ácido eosina. Somente um pequeno número dessas células é encontrado normalmente na circulação. A maioria dos eosinófilos é encontrada nos tecidos, em especial no tecido conjuntivo, imediatamente abaixo dos epitélios respiratório, intestinal e geniturinário, implicando um provável papel dessas células na defesa contra organismos invasores. Os eosinófilos têm dois tipos de funções efetoras. Primeiro, liberam proteínas altamente tóxicas e radicais livres dos grânulos, que podem matar microrganismos e parasitas, mas também produzir lesão tecidual significativa nas reações alérgicas. Segundo, eles produzem moléculas, incluindo prostaglandinas, leucotrienos e citocinas, que amplificam a resposta inflamatória recrutando e ativando mais eosinófilos e leucócitos (Figura 13.13). Os eosinófilos também secretam inúmeras proteínas envolvidas na remodelagem tecidual das vias aéreas.

A ativação e a degranulação dos eosinófilos é estritamente regulada, pois a ativação inapropriada poderia ser muito nociva ao hospedeiro. O primeiro nível de controle atua na produção de eosinófilos pela medula óssea. Poucos eosinófilos são produzidos na ausência de infecção ou outra estimulação imune. Mas quando as células T_H2 são ativadas, citocinas como IL-5 são liberadas, aumentando a produção de eosinófilos na medula óssea e sua liberação na circulação. Entretanto, animais transgênicos superexpressando IL-5 apresentam elevados níveis de eosinófilos (**eosinofilia**) na circulação, mas não nos tecidos, indicando que a migração dos eosinófilos circulantes para os tecidos é regulada separadamente, por um segundo mecanismo de controle. As moléculas-chave nesse caso são as quimiocinas CC. A maioria das quimiocinas causa a quimiotaxia de vários tipos

Figura 13.13 Os eosinófilos secretam uma variedade de proteínas granulares altamente tóxicas e outros mediadores inflamatórios.

Classe do produto	Exemplos	Efeitos biológicos
Enzima	Peroxidase de eosinófilos	Tóxica para os alvos por catalisar a halogenação Desencadeia a liberação de histamina
	Colagenase dos eosinófilos	Remodela a matriz de tecido conjuntivo
	Metaloproteinase 9 de matriz	Degradação das proteínas de matriz
Proteína tóxica	Proteína básica principal	Tóxica para parasitas e células de mamíferos Desencadeia a liberação de histamina
	Proteína catiônica de eosinófilos	Tóxica para parasitas Neurotoxina
	Neurotoxina derivada de eosinófilos	Neurotoxina
Citocina	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplificam a produção de eosinófilos pela medula óssea Causam a ativação dos eosinófilos
	TGF- α , TGF- β	Proliferação epitelial Formação de miofibroblastos
Quimiocina	CXCL8 (IL-8)	Promove o influxo de leucócitos
Mediadores lipídicos	Leucotrienos C4, D4, E4	Causam contração do músculo liso Aumentam a permeabilidade vascular Aumentam a secreção de muco
	Fator ativador de plaquetas	Atrai leucócitos Amplifica a produção de mediadores lipídicos Ativa neutrófilos, eosinófilos e plaquetas

de leucócitos, mas três delas são particularmente importantes para a quimiotaxia dos eosinófilos e foram denominadas eotaxina 1 (CCL11), eotaxina 2 (CCL24) e eotaxina 3 (CCL26).

O receptor das eotaxinas nos eosinófilos, o CCR3, é um membro da família de receptores de quimiocinas (ver Seção 6-18). Assim como as eotaxinas, esse receptor também se une às quimiocinas CC, incluindo CCL7, CCL13 e CCL5, que também induzem quimiotaxia e ativação de eosinófilos. Quimiocinas idênticas ou similares estimulam mastócitos e basófilos. Por exemplo, eotaxinas atraem basófilos e provocam sua degranulação, e CCL2, a qual se liga ao CCR2, ativa de forma similar os mastócitos, tanto na presença como na ausência de antígeno. CCL2 pode também promover a diferenciação de células T virgens em células T_H2 . As células T_H2 podem também carregar o receptor CCR3 e migrar em direção à eotaxina. É surpreendente que essas interações entre diferentes quimiocinas e seus receptores mostrem um alto grau de sobreposição e redundância. Não é possível entender a significância dessa complexidade. Entretanto, tais descobertas mostram que as famílias das citocinas e quimiocinas podem coordenar certos tipos de resposta imune.

O terceiro nível de controle regula o estado de ativação dos eosinófilos. Em seu estado não-ativado, os eosinófilos não expressam receptores de IgE de alta afinidade e possuem um limiar elevado para a liberação de seu conteúdo de grânulos. Após a ativação por citocinas e quimiocinas, esse limiar cai, o Fc ϵ RI é expresso e o número de receptores para o complemento e Fc γ de superfície aumentam. O eosinófilo agora está instruído para desempenhar sua atividade efetora, por exemplo, a degranulação em resposta ao antígeno que faz a ligação cruzada da IgE específica ligada ao receptor Fc ϵ RI na superfície do eosinófilo.

13-9 Eosinófilos e basófilos causam inflamação e lesão tecidual nas reações alérgicas

O que foi posteriormente definido como eosinófilos foi observado no Século XIX na primeira descrição patológica do fatal *status asthmaticus*, mas o papel preciso destas células nas doenças alérgicas ainda não é totalmente conhecido. Em uma reação alérgica local, a degranulação dos mastócitos e a ativação de células T_H2 causam o acúmulo de um grande número de eosinófilos que se tornam ativados. Eosinófilos podem também apresentar antígenos às células T e secretar citocinas T_H2 . Os eosinófilos parecem promover apoptose de células T_H1 , e a expansão das células T_H2 parece ser parcialmente decorrente do número de células T_H2 . Sua presença contínua é característica da inflamação alérgica crônica, e acredita-se que eles sejam importantes contribuintes para a ocorrência da lesão tecidual.

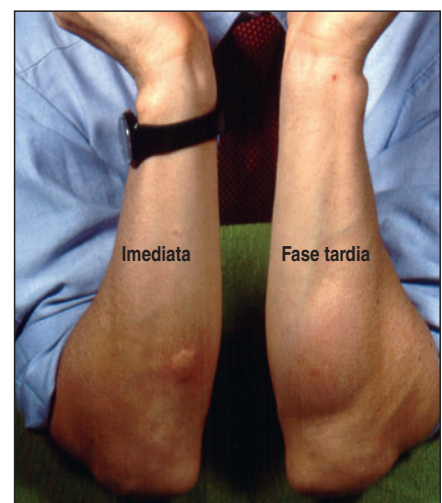
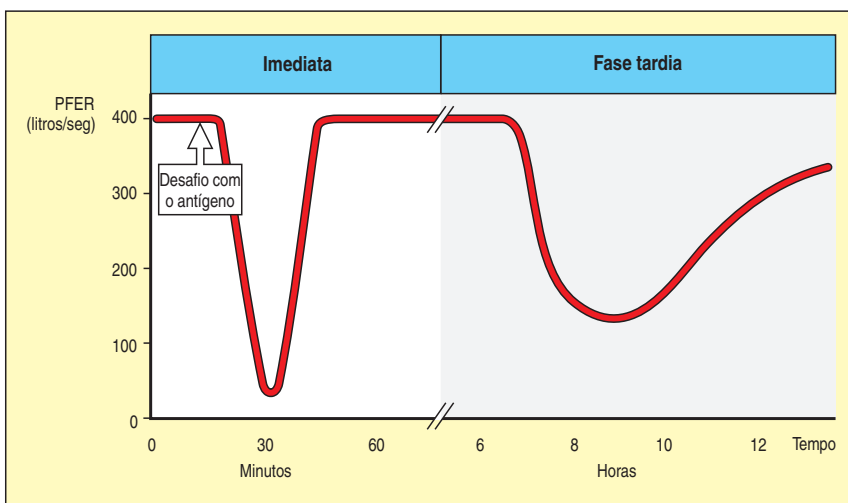
Os basófilos também estão presentes no local da reação inflamatória. Os fatores de crescimento para os basófilos são muito similares àqueles para os eosinófilos e incluem IL-3, IL-5 e GM-CSF. Há evidências de um controle recíproco de maturação da população de células-tronco em basófilos ou eosinófilos. Por exemplo, TGF- β na presença de IL-3 suprime diferenciação de eosinófilos e aumento de basófilos. Basófilos estão normalmente presentes em números muito pequenos na circulação e parecem ter um papel similar ao dos eosinófilos na defesa contra patógenos. Como os eosinófilos, eles são recrutados aos locais de reação alérgica. Os basófilos expressam Fc ϵ RI na superfície celular e, quando ativados por citocinas ou antígenos, liberam histamina dos grânulos basófilos que dão origem ao seu nome, eles também produzem IL-4 e IL-13.

Eosinófilos, mastócitos e basófilos podem interagir uns com os outros. A degranulação dos eosinófilos causa a liberação da **proteína básica principal**, a qual, por sua vez, causa degranulação dos mastócitos e dos basófilos. Esse efeito é aumentado pela presença de qualquer uma das citocinas que afetam o crescimento, a diferenciação e a ativação dos eosinófilos e basófilos, como IL-3, IL-5 e GM-CSF.

13-10 A reação alérgica pode ser dividida em respostas de fase imediata e tardia

A resposta inflamatória após a ativação de mastócitos mediada por IgE ocorre como uma reação imediata, começando em segundos, e uma reação tardia que se desenvolve nas 8-12 horas seguintes. Essas reações podem ser distinguidas clinicamente (Figura 13.14). A **reação imediata** deve-se à atividade de histami-

Figura 13.14 As reações alérgicas podem ser divididas em uma resposta imediata e uma resposta de fase tardia. Quadro à esquerda: A resposta a um antígeno inalado pode ser dividida em precoce e tardia. Uma resposta asmática nos pulmões, com estreitamento das vias aéreas causado pela constrição dos músculos lisos brônquicos, pode ser medida como uma queda no volume de ar expirado forçado (PEFR). A resposta imediata atinge um pico dentro de minutos após a inalação de antígeno e, então, cede. Seis a oito horas após o desafio com o antígeno, existe uma resposta de fase tardia que também resulta em uma queda no PEFR. A resposta imediata é causada pelos efeitos diretos sobre os vasos sanguíneos e o músculo liso dos mediadores rapidamente metabolizados, como a histamina e os mediadores lipídicos liberada pelos mastócitos. A resposta tardia é causada pelos efeitos de um influxo de leucócitos inflamatórios, atraídos pelas quimiocinas e por outros mediadores liberados pelos mastócitos durante e após a resposta imediata. Quadro à direita: uma reação alérgica de pápula e eritema se desenvolve dentro de um ou dois minutos da injeção superficial de antígeno na epiderme e dura até 30 minutos. A resposta edematosa mais espalhada característica da fase tardia desenvolve-se aproximadamente 6 horas mais tarde e pode persistir por algumas horas. A fotografia mostra uma injeção intracutânea de um alérgeno mostrando uma pápula (resposta imediata) 15 minutos após a injeção (esquerda) e um eritema de fase tardia 6 horas após (direita). O alérgeno era extrato de pólen de gramíneas. (Fotografia cortesia de S.R. Durham.)



na, de prostaglandinas e de outros mediadores pré-formados ou rapidamente sintetizados que causam um rápido aumento na permeabilidade vascular e na contração do músculo liso. A **reação de fase tardia**, a qual ocorre em cerca de 50% dos pacientes com uma resposta de primeira fase, é causada pela síntese e liberação induzidas de mediadores, incluindo prostaglandinas, leucotrienos, quimiocinas e citocinas como IL-5 e IL-13 dos mastócitos e basófilos ativados (ver Figura 13.12). Estas recrutam outros leucócitos, incluindo eosinófilos e linfócitos T_H2 , para o local da inflamação. Reações de fase tardia estão associadas a uma segunda fase de contração do músculo liso mediada por células T, a edema sustentado e a remodelagem tecidual tal como hipertrofia de músculo liso (um aumento de tamanho devido ao crescimento celular) e hiperplasia (um aumento no número de células).

A reação de fase tardia e sua seqüela de longo prazo – a **inflamação alérgica crônica** – a origem da reação de hipersensibilidade tipo IV (ver Figura 13.1), contribuem para doenças muito mais sérias, como a asma crônica. A fase crônica da asma é caracterizada pela presença tanto de citocinas T_H1 (como IFN- γ) quanto T_H2 , embora as segundas predominem.

13-11 Os efeitos clínicos das reações alérgicas variam de acordo com o local de ativação dos mastócitos

Quando a reexposição ao alérgeno desencadeia uma reação alérgica, os efeitos são focalizados no sítio onde ocorre a degranulação dos mastócitos. Na resposta imediata, os mediadores pré-formados liberados têm vida curta, e, assim, seus potentes efeitos sobre os vasos sanguíneos e músculo liso estão confinados às vizinhanças do mastócito ativado. Os efeitos continuados da resposta tardia também são focalizados no ponto de ativação inicial desencadeada pelo alérgeno, e a anatomia particular desse local pode determinar a rapidez com que a inflamação é resolvida. Assim, a síndrome clínica produzida por uma reação alérgica depende crucialmente de três variáveis: a quantidade de anticorpo IgE alérgeno-específico presente, a via pela qual o alérgeno é introduzido e a dose de alérgeno (Figura 13.15).

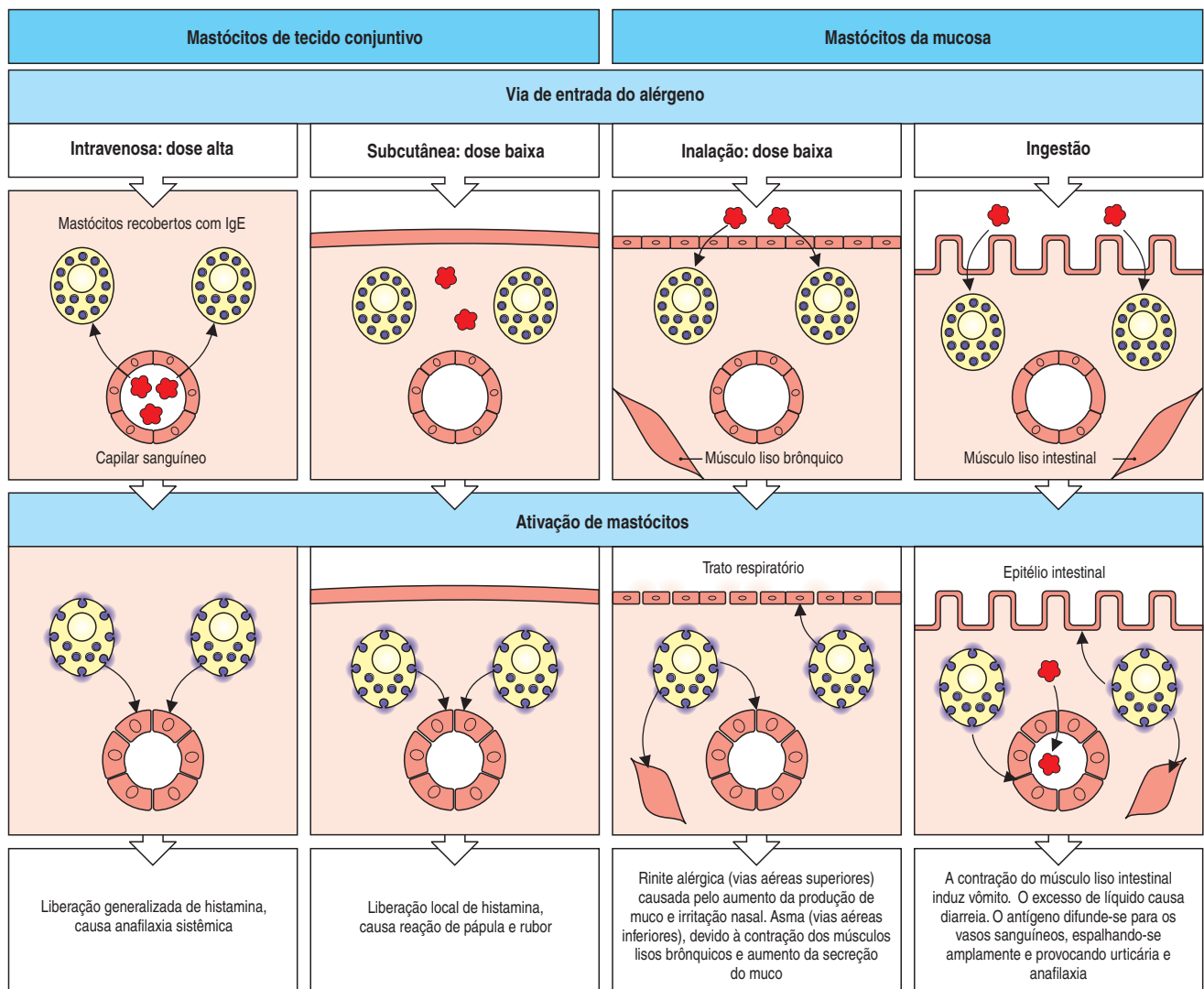
Se um alérgeno é introduzido diretamente na circulação sanguínea, ou é rapidamente absorvido pelo intestino, os mastócitos do tecido conjuntivo associados aos vasos sanguíneos podem tornar-se ativados. Essa ativação causa uma síndrome muito perigosa chamada de **anafilaxia sistêmica**. A ativação disseminada dos mastócitos apresenta uma variedade de efeitos potencialmente fatais: o amplo aumento da permeabilidade vascular leva à perda catastrófica da pressão sanguínea, à constrição das vias aéreas, causando dificuldade na respiração, e ao edema de epiglote, que pode causar sufocamento. Essa síndrome, potencialmente fatal, é chamada de **choque anafilático**. Ela pode ocorrer se fármacos são administrados em pessoas com IgE específica para este fármaco ou após uma picada de insetos em indivíduos alérgicos a veneno de insetos. Alguns alimentos, por exemplo, amendoim ou castanhas, podem causar anafilaxia sistêmica em indivíduos suscetíveis. Essa síndrome pode ser rapidamente fatal, mas pode ser controlada pela imediata administração de epinefrina, que relaxa o músculo liso e inibe os efeitos cardiovasculares da anafilaxia.

A reação alérgica mais frequente a fármacos ocorre com a penicilina e seus derivados. Pessoas com anticorpos IgE contra penicilina podem sofrer anafilaxia e até morrer se a receberem por injeção. Muito cuidado deve ser tomado para evitar esse processo, principalmente em pacientes com história de alergia a penicilina ou a fármacos relacionados estruturalmente. A penicilina atua como um hapteno (ver Seção 9-2). Ela é uma pequena molécula com um anel β -lactâmico altamente reativo que é crucial para sua ação antibacteriana. Esse anel reage com grupos amino das proteínas do hospedeiro, formando conjugados covalentes. Quando a penicilina é ingerida ou injetada, ela forma conjuga-

dos com as proteínas próprias, e os autopeptídeos modificados pela penicilina podem provocar uma resposta T_H2 em alguns indivíduos. Essas células T_H2 podem, então, ativar as células B ligadas à penicilina para produzir anticorpos IgE para o hapteno penicilina. Assim, a penicilina atua tanto antígeno para as células B quanto, pela modificação de peptídeos próprios, antígeno de células T. Quando a penicilina é injetada por via intravenosa em um indivíduo alérgico, as proteínas modificadas pela penicilina podem fazer a ligação cruzada de moléculas de IgE dos mastócitos e basófilos circulantes, causando anafilaxia.

Figura 13.15 A dose e a via de administração do alérgeno determinam o tipo de reação alérgica resultante mediada por IgE. Existem duas distribuições anatômicas principais de mastócitos: aqueles associados ao tecido conjuntivo vascularizado, denominados mastócitos do tecido conjuntivo, e aqueles encontrados nas camadas submucosas do intestino e trato respiratório, denominados mastócitos mucosos. Em um indivíduo alérgico, todos os mastócitos estão carregados com IgE dirigida contra alérgenos específicos. Então, a resposta geral a um alérgeno depende de quais mastócitos são ativados. O alérgeno na corrente sanguínea ativa os mastócitos no tecido conjuntivo em todo o corpo, resultando na liberação sistêmica de histamina e outros mediadores. A administração subcutânea de um alérgeno ativa

somente os mastócitos do tecido conjuntivo local, levando a uma reação inflamatória local. O alérgeno inalado, penetrando através do epitélio, ativa principalmente os mastócitos da mucosa, causando a contração do músculo liso das vias aéreas; isso leva à broncoconstrição e dificuldade de expelir o ar inalado. A ativação dos mastócitos da mucosa também aumenta a secreção local de muco pelas células epiteliais e causa irritação. Similarmente, o alérgeno ingerido penetra através do epitélio intestinal, causando vômitos devido à contração do músculo liso intestinal, e diarreia devido ao fluxo de líquido através do epitélio intestinal. Os alérgenos dos alimentos também podem ser disseminados na corrente sanguínea, causando urticária quando atingem a pele.

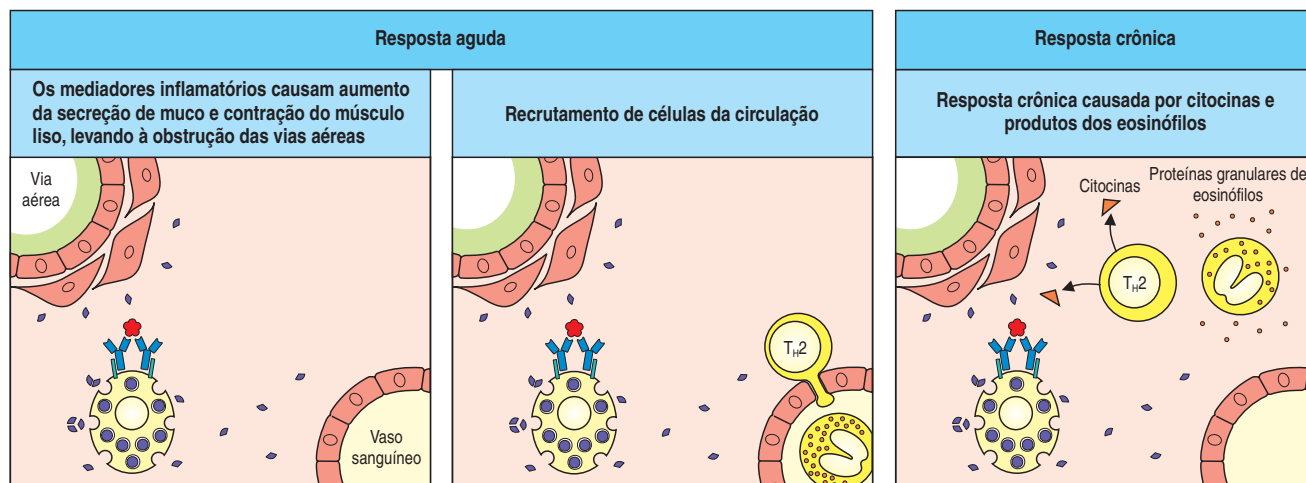


13-12 A inalação de alérgenos está associada ao desenvolvimento de rinite e de asma

A inalação é a via mais comum de entrada do alérgeno. Muitas pessoas têm alergias leves a alérgenos inalados, com espirros e coriza. Isso é denominado **rinite alérgica** e resulta da ativação de mastócitos das mucosas do epitélio nasal por alérgenos que se difundem pela membrana mucosa das passagens nasais. A rinite alérgica caracteriza-se por intensa coceira e espirros, edema local que leva à obstrução nasal, corrimento nasal tipicamente rico em eosinófilos e irritação do nariz como resultado da liberação de histamina. Uma reação similar a alérgenos transportados pelo ar depositados na conjuntiva do olho é denominada **conjuntivite alérgica**. A rinite e a conjuntivite alérgicas são comumente causadas por alérgenos ambientais que estão presentes somente durante certas estações do ano. Por exemplo, a febre do feno é causada por uma série de alérgenos, incluindo certos pólenes de gramíneas e árvores. Os sintomas outonais e do verão podem ser causados pelo pólen de ervas daninhas ou de fungos, como a *Alternaria*. Alérgenos perenes, como pelos de gatos e ácaro da poeira doméstica, podem ser uma causa de sofrimento contínuo durante todo o ano.

Uma síndrome mais séria é a **asma alérgica**, que é desencadeada pela ativação dos mastócitos submucosos nas vias aéreas inferiores induzida por alérgenos (Figura 13.16). Em segundos, ocorre a constrição brônquica e a secreção aumentada de líquido e muco, tornando a respiração mais difícil ao aprisionar o ar inalado nos pulmões. Os pacientes com asma alérgica frequentemente necessitam de tratamento, e as crises asmáticas podem apresentar risco de vida. Os mesmos alérgenos que causam a rinite alérgica e a conjuntivite, normalmente, também causam ataques de asma. Por exemplo, a parada respiratória causada por ataques severos de asma no verão e no outono tem sido associada à inalação de esporos do fungo *Alternaria*. Uma característica importante da asma é a **inflamação crônica das vias aéreas**, caracterizada pela presença continuada de um grande número de linfócitos T_H2 , eosinófilos, neutrófilos e outros leucócitos (Figura 13.17). Essas células atuam em conjunto causando o **remodelamento das vias aéreas** – um estreitamento das vias aéreas decorrente da hiperplasia e da hipertrofia das camadas de músculo liso e das glândulas produtoras de muco, com eventual desenvolvimento de fibrose. Essa remodelagem leva a um decréscimo permanente do calibre acompanhado pelo aumento na secreção de muco e é responsável por muitas das manifestações clínicas da asma. Em asmáticos crônicos, uma responsividade ou **hiperreatividade** geral das vias aéreas a estímulos não-imunológicos também se desenvolve frequentemente.

Figura 13.16 A resposta aguda na asma alérgica leva à inflamação crônica das vias aéreas, mediada por T_H2 . Em indivíduos sensibilizados, a ligação cruzada da IgE específica na superfície dos mastócitos com os alérgenos inalados faz com que eles secretem mediadores inflamatórios, causando aumento da permeabilidade vascular, contração do músculo liso brônquico e secreção de muco aumentada. Há um influxo de células inflamatórias, incluindo eosinófilos e linfócitos T_H2 , do sangue. Os mastócitos ativados e as células T_H2 secretam citocinas que também aumentam a ativação e a degranulação dos eosinófilos, o que causa ainda mais lesão tecidual e influxo de células inflamatórias. O resultado final é a inflamação crônica, que pode, então, causar dano irreversível às vias aéreas.



A ação direta de citocinas T_H2 , como IL-9 e IL-13, nas células epiteliais das vias aéreas pode desempenhar um importante papel em uma das principais características da doença, a indução de metaplasia das células caliciformes, que consiste em um aumento na diferenciação das células epiteliais para células caliciformes com consequente aumento na secreção de muco. As células epiteliais pulmonares também podem produzir um receptor de quimiocina denominado CCR3 e pelo menos dois ligantes para esse receptor, o CCL5 e o CCL11. Essas quimiocinas podem aumentar a resposta T_H2 atraindo mais células T_H2 e eosinófilos aos pulmões já danificados. O efeito direto das citocinas T_H2 e das quimiocinas nas células musculares das vias aéreas e nos fibroblastos dos pulmões causa apoptose das células epiteliais e remodelamento das vias aéreas, induzido em parte pela produção de TGF- β , que tem numerosos efeitos no epitélio, variando de indução de apoptose à estimulação da proliferação celular.

Uma doença semelhante à asma humana ocorre em camundongos que não possuem um fator de transcrição denominado T-bet, necessário à diferenciação T_H1 (ver Seção 8-19) nos quais a resposta de células T é, portanto, desviada para T_H2 . Esses camundongos têm níveis elevados de citocinas T_H2 como IL-4, IL-5 e IL-13, desenvolvendo inflamação de vias aéreas envolvendo linfócitos e eosinófilos (Figura 13.18). Eles também desenvolvem uma hiperreatividade inespecífica das vias aéreas a estímulos não-imunológicos, semelhantes àqueles observados na asma humana. Essas mudanças ocorrem na ausência de qualquer estímulo inflamatório exógeno e mostram que, em circunstâncias extremas, um desequilíbrio genético em direção à resposta T_H2 pode causar a doença alérgica. O envolvimento de eosinófilos na asma parece ser um tanto diferente em humanos e camundongos. Em pacientes asmáticos, o número de eosinófilos é diretamente associado à severidade da asma. Em camundongos deficientes na produção de eosinófilos, entretanto, o único achado importante na fisiopatologia da asma é a redução no remodelamento de vias aéreas sem redução de hiperreatividade.

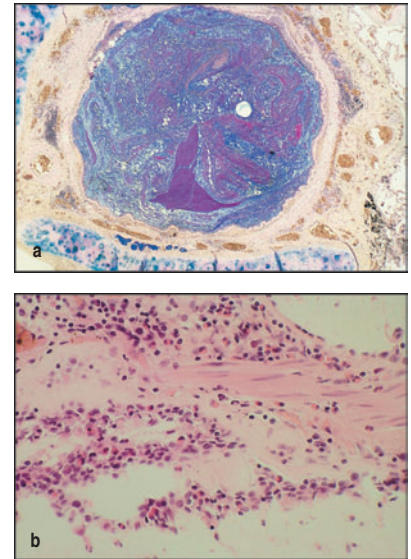


Figura 13.17 Evidências morfológicas da inflamação crônica nas vias aéreas de um paciente asmático. O quadro a mostra um corte do brônquio de um paciente que morreu de asma. Há uma oclusão quase total da via aérea por um tampão de muco. No quadro b, uma visão mais próxima da parede do brônquio mostra o dano do epitélio que recobre o brônquio, acompanhado por um denso infiltrado inflamatório que inclui eosinófilos, neutrófilos e linfócitos. (Fotografia cortesia de T. Krausz.)

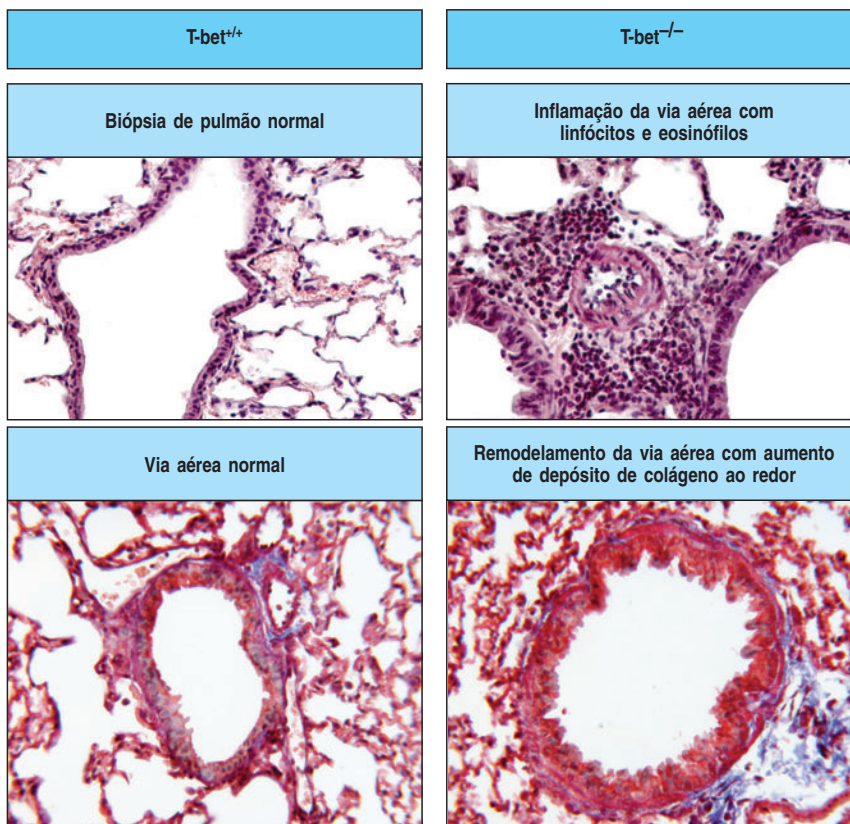


Figura 13.18 Camundongos que não possuem o fator de transcrição T-bet desenvolvem asma e uma resposta de células T polarizada para T_H2 . O T-bet se liga ao promotor do gene da IL-2 e está presente nas células T_H1 , mas não nas T_H2 . Camundongos nocautes para o gene T-bet (T-bet $^{-/-}$) desenvolvem um fenótipo semelhante à asma espontânea nos pulmões. Os quadros à esquerda mostram os pulmões e as vias aéreas de camundongos normais. Os quadros à direita mostram que camundongos deficientes em T-bet apresentam inflamação nos pulmões, com linfócitos e eosinófilos ao redor das vias aéreas e vasos sanguíneos (superior), e remodelamento das vias aéreas, com aumento de colágeno ao redor da via aérea (inferior). (Fotografia cortesia de L. Glimcher.)

Embora a asma alérgica seja inicialmente dirigida por uma resposta a um alérgeno específico, a inflamação crônica subsequente parece ser perpetuada mesmo na ausência aparente de exposição posterior ao alérgeno. As vias aéreas tornam-se caracteristicamente hiperreativas, e outros fatores que não a re-exposição ao antígeno podem, então, desencadear crises asmáticas. Asmáticos caracteristicamente mostram hiperresponsividade a irritantes químicos ambientais, como fumaça do cigarro e dióxido de enxofre. As infecções respiratórias bacterianas, mas principalmente as virais, podem exacerbar a doença induzindo uma resposta local dominada por T_H2 .

13-13 A alergia cutânea se manifesta como urticária ou eczema crônico

A mesma dicotomia entre as respostas imediatas e tardias é vista nas respostas alérgicas cutâneas. A pele forma uma barreira efetiva contra a entrada da maioria dos alérgenos, mas pode ser rompida pela injeção local de pequenas quantidades de alérgeno, por exemplo, pela picada de um inseto. A entrada do alérgeno na epiderme ou derme causa uma reação alérgica localizada. A ativação local dos mastócitos na pele leva imediatamente a um aumento local na permeabilidade vascular, que causa extravasamento de fluidos e edema. A ativação dos mastócitos também estimula a liberação de químicos das terminações nervosas locais por um reflexo do axônio, causando a vasodilatação dos vasos sanguíneos cutâneos circundantes, que causam vermelhidão localizada. A lesão cutânea resultante é denominada **reação pápulo-eritematosa**. Cerca de oito horas mais tarde, surge uma resposta edematosa mais disseminada e contínua em alguns indivíduos, como consequência da resposta de fase tardia (ver Figura 13.14). Uma forma disseminada da reação pápulo-eritematosa, conhecida como **urticária**, ocorre algumas vezes quando os alérgenos ingeridos penetram na corrente sanguínea e atingem a pele. A histamina liberada pelos mastócitos ativados pelo alérgeno na pele produz grandes placas eritematosas e pruriginosas na pele.

Os alergistas utilizam-se da resposta imediata para testar a alergia, injetando intracutaneamente quantias diminutas de alérgenos potenciais. Embora a reação após a administração do antígeno por injeção intraepidérmica em geral seja bem localizada, existe um pequeno risco de induzir anafilaxia sistêmica. Outro teste padrão para a alergia é medir os níveis de anticorpos IgE específico para um alérgeno em particular em um teste de ELISA em sanduíche (ver Apêndice I, Seção A-6).

Embora a urticária aguda seja comumente causada por alérgenos, as causas da urticária crônica, em que o exantema urticariforme pode recidivar por longos períodos, são menos compreendidas. Em até um terço dos casos, parece provável que a urticária crônica seja uma doença autoimune causada por autoanticorpos contra a cadeia α do Fc ϵ RI. Esse é um exemplo de uma reação de hipersensibilidade tipo II, em que um autoanticorpo contra um receptor celular desencadeia a ativação celular, nesse caso produzindo a degranulação dos mastócitos com resultante urticária.

Uma resposta inflamatória mais prolongada algumas vezes é vista na pele, mais frequentemente em crianças atópicas. Elas desenvolvem um exantema cutâneo persistente denominado **eczema** ou **dermatite atópica**, devido a uma resposta inflamatória crônica com característica de remodelamento tecidual e fibrose similar à observada nas paredes brônquicas dos pacientes com asma. Embora a alergia seja com frequência considerada unicamente no contexto de um fenótipo T_H2 ; na doença humana (ao contrário dos modelos murinos), ambas as citocinas, T_H1 e T_H2 , podem contribuir para a imunopatogênese. A dermatite atópica é um ótimo exemplo disso. Em torno de um terço dos pacientes mostram nenhuma ou mínima elevação sérica nos níveis de IgE, e o desenvolvimento das células T_H1 é preferencialmente observado nas lesões de dermatite atópica de pacientes com um histórico persistente da doença.

Uma resposta imune inata devido à ativação de TLRs por produtos microbianos podem exacerbar a dermatite atópica. A ativação destes receptores normalmente

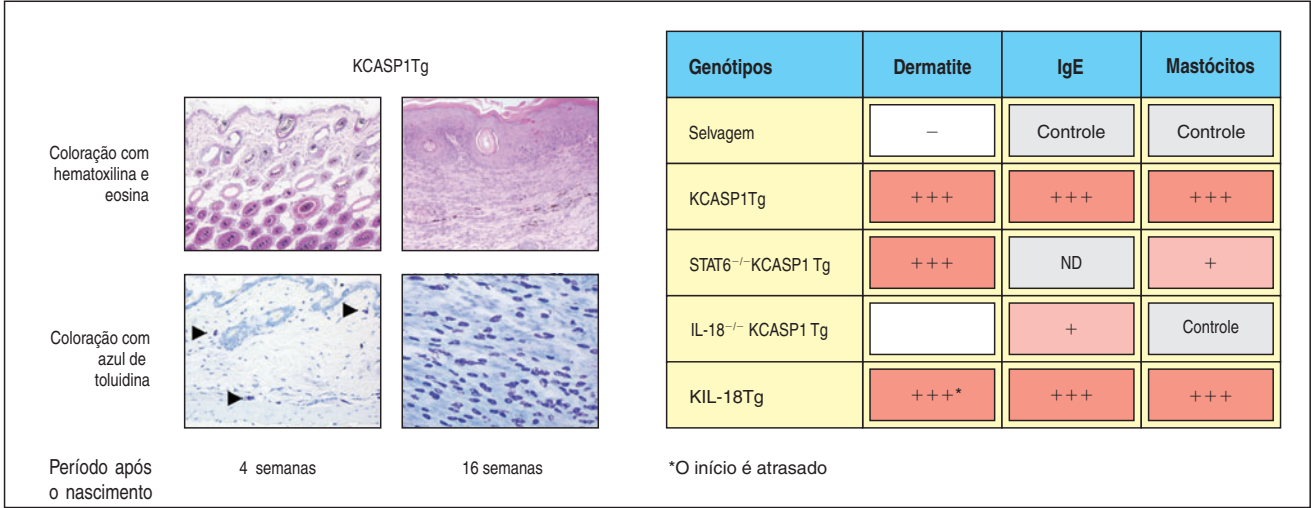
inicia uma resposta de células T_H1 pelo estímulo na produção de IL-12 e IL-18. Um situação experimental em que essas citocinas são produzidas em excesso é nos camundongos mutantes que superexpressam a enzima caspase-1 especificamente nos queratinócitos (camundongos KCASP1Tg). Esses camundongos são saudáveis ao nascimento, mas desenvolvem mudanças cutâneas similares à dermatite atópica humana, começando com frequentes arranhamentos em torno de 8-10 semanas após o nascimento. Níveis séricos de IgE e IgG também começam a aumentar nesse período. A superexpressão da caspase-1 leva a um aumento na apoptose dos queratinócitos e também a aumentados níveis de IL-1 e IL-18, pois a caspase-1 é requerida para a ativação dessas citocinas. À medida que o camundongo cresce, as lesões cutâneas se expandem, e a doença se torna mais severa. Entretanto, os camundongos ficam completamente protegidos para esta condição quando herdaram deficiência na produção de IL-18 e assim não desenvolvem uma potente resposta T_H1 . Eles ficam protegidos quando herdaram deficiência na produção de STAT6, que leva a uma perda na resposta de células T_H2 (Figura 13.19). Este tipo de alergia tem sido classificado como **alergia do tipo inata**, em contraste à alergia clássica dependente de T_H2 .

As respostas T_H2 , no entanto, são importantes na dermatite atópica natural e podem levar indiretamente a uma exacerbação da doença, tornando o indivíduo mais suscetível a certas infecções. Por exemplo, indivíduos com dermatite atópica são mais suscetíveis à inflamação cutânea após vacinação com vírus vaccinia. O aumento na suscetibilidade resulta da expansão do vírus vaccinia devido a ação das citocinas T_H2 IL-4 e IL-13. A resposta T_H2 também inibe a produção do peptídeo antimicrobiano catelicidina, o qual é induzido como um resultado da estimulação do TLR-3. Dessa forma, poderia prever-se um círculo vicioso de infecção, desencadeando a dermatite atópica, resultando em aumentada suscetibilidade a mais infecções.

13-14 A alergia a alimentos pode causar sintomas limitados ao intestino e reações sistêmicas

A alergia alimentar afeta cerca de 1-4 % da população americana e europeia, embora a intolerância e a aversão aos alimentos sejam ubíquas e, com frequência, incorretamente denominadas “alergias”. Cerca de um quarto das verdadeiras alergias a alimentos, nos Estados Unidos e na Europa, ocorre contra amendoim, cuja incidência está aumentando – triplicando nos últimos 5 anos. A alergia alimentar causa aproximadamente 30.000 reações anafiláticas a cada ano nos Estados Unidos, incluindo 200 mortes. É um problema de saúde pública significativo, principalmente em escolas, onde as crianças podem estar involuntariamente expostas

Figura 13.19 Uma deficiência de IL-18 previne o desenvolvimento de dermatite atópica em camundongos suscetíveis. Camundongos KCASP-1Tg superexpressam a enzima caspase-1 nos queratinócitos e desenvolvem uma condição similar à dermatite atópica humana. Quadro esquerdo: em cortes da pele corados com hematoxilina e eosina (HE) (fotos superiores), as lesões são caracterizadas por hiperqueratose e infiltração densa com leucócitos e linfócitos. Quando corado com azul de toluidina (fotos inferiores), um acúmulo denso de mastócitos pode ser visto. As células coradas de violeta escuro são mastócitos. Mais mastócitos (indicados por setas) estão presentes na lesão na 16ª semana comparados aos animais na 4ª semana. Quadro direito: Camundongos KCASP1Tg deficientes em STAT6 tem concentrações séricas de IgE a níveis indetectáveis, mas ainda sofrem as mudanças similares da pele, ao passo que KCASP1Tg deficientes em IL-18 não desenvolvem dermatite atópica. Isso sugere que citocinas T_H2 não são importantes neste modelo. Camundongos KIL-18Tg, os quais superexpressam IL-18 madura nos queratinócitos, mostram os mesmos sintomas dos camundongos KCASP1Tg, exceto pelo fato de apresentarem um atraso no início da doença. KCASP1Tg: camundongos transgênicos para caspase-1 específica de queratinócitos. KIL-18Tg: camundongos transgênicos para IL-18 madura específica de queratinócitos. ND, não-detectável. (Fotografias cortesia de Tsutsui, H. et al.: *Immunol. Rev.* 2004, 202: 115-138.)



Fatores de risco para o desenvolvimento de alergia alimentar
Imaturidade do sistema imune das mucosas
Introdução precoce de alimentos sólidos
Aumento hereditário da permeabilidade mucosa
Deficiência de IgA ou produção atrasada de IgA
Contato inadequado do sistema imune intestinal com a flora comensal
Polarização geneticamente determinada para um ambiente T_H2
Polimorfismos em genes de citocinas T_H2 ou receptor de IgE
Sistema nervoso entérico danificado
Alterações imunes (p. ex.: baixos níveis de TGF- β)
Infecções gastrointestinais

Figura 13.20 Fatores de Risco para o desenvolvimento de alergia alimentar.

ao amendoim presente em diferentes tipos de alimentos. A Figura 13.20 ilustra os fatores de risco para o desenvolvimento de alergias alimentares.

Uma das características dos alérgenos alimentares é seu alto grau de resistência à ingestão pela pepsina no estômago. Isso faz com que o mesmo atinja a superfície mucosa do intestino delgado como alérgeno intacto. Quando um alérgeno é ingerido, dois tipos de resposta alérgica são observados. A ativação dos mastócitos das mucosas associados ao trato gastrointestinal pode levar à perda de fluido transepitelial e contração do músculo liso, causando vômito e diarreia. Por razões ainda não compreendidas, os mastócitos do tecido conjuntivo da derme e dos tecidos subcutâneos também podem ser ativados após a ingestão do alérgeno, presumivelmente por alérgenos que foram ingeridos e absorvidos na corrente sanguínea, resultando em urticária. A urticária é uma reação comum quando a penicilina é administrada via oral a pacientes com anticorpos IgE específicos para a penicilina. A ingestão de alérgenos alimentares também pode levar ao desenvolvimento de asma e anafilaxia generalizada, acompanhada de colapso cardiovascular. Certos alimentos, principalmente amendoim, castanhas e moluscos, estão particularmente associados a esse tipo de resposta de risco de vida. A alergia a alimentos pode ser tanto mediada pela IgE, como na asma e na anafilaxia sistêmica, quanto não-mediada por IgE. Um importante exemplo disso é a doença celíaca.

13-15 A doença celíaca é um modelo de imunopatologia antígeno-específica

A **doença celíaca** é uma condição crônica da parte superior do intestino delgado causada por uma resposta imune direta contra o glúten, um complexo proteico presente no trigo, na aveia e na cevada. A eliminação do glúten na dieta restabelece a função intestinal, mas deve ser continuada durante toda a vida. A patologia da doença celíaca é caracterizada pela perda do cumprimento das vilosidades tipo dedo do epitélio intestinal (uma condição denominada atrofia vilosa), junto com um aumento de tamanho nos locais em que as células epiteliais são renovadas (hiperplasia de cripta) (Figura 13.21). Estas mudanças patológicas resultam na perda de maturação das células epiteliais que cobrem as vilosidades que normalmente absorvem e digerem os alimentos. É acompanhada por inflamação aguda da parede intestinal, com aumentado número de linfócitos T, macrófagos e plasmócitos na lâmina própria, bem como elevados números de linfócitos na camada epitelial. O glúten parece ser o único componente proteico alimentar que provoca inflamação intestinal nesta via, uma propriedade que reflete a habilidade do glúten em estimular a imunidade inata e específica em indivíduos geneticamente suscetíveis.

A doença celíaca mostra uma predisposição genética extremamente forte, com mais de 95% dos pacientes expressando o alelo HLA-DQ2 do MHC de classe II, e há uma concordância de 80% em gêmeos monozigóticos (ou seja, se um gêmeo desenvolve a doença, há uma probabilidade de 80% que o outro desenvolva também), mas somente uma concordância de 10% em gêmeos dizigóticos. Não obstante, muitos indivíduos que expressam HLA-DQ2 não desenvolvem doença celíaca apesar da presença quase universal do glúten na dieta ocidental. Assim, outros fatores genéticos podem contribuir de forma importante para essa suscetibilidade.

Muitas evidências mostram que a doença celíaca requer a ativação anormal de células T CD4 produtoras de IFN- γ pelos peptídeos antigênicos presentes na α -gliadina, uma das principais proteínas do glúten. Em geral, aceita-se que somente um número limitado de peptídeos pode provocar uma resposta imune, levando à doença celíaca. Isso é possível devido à rara estrutura do sulco de ligação no peptídeo da molécula HLA-DQ2. O passo-chave no reconhecimento imune da α -gliadina é a desamidação desses peptídeos pela enzima transglutaminase tecidual (tTG), a qual converte seletivamente resíduos de glutamina ao ácido glutâmico carregado negativamente. Apenas peptídeos contendo resíduos carregados negativamente em certas posições se ligam fortemente ao HLA-DQ2, e, assim, a reação de transaminação promove a formação do complexo peptídeo: HLA-DQ2,

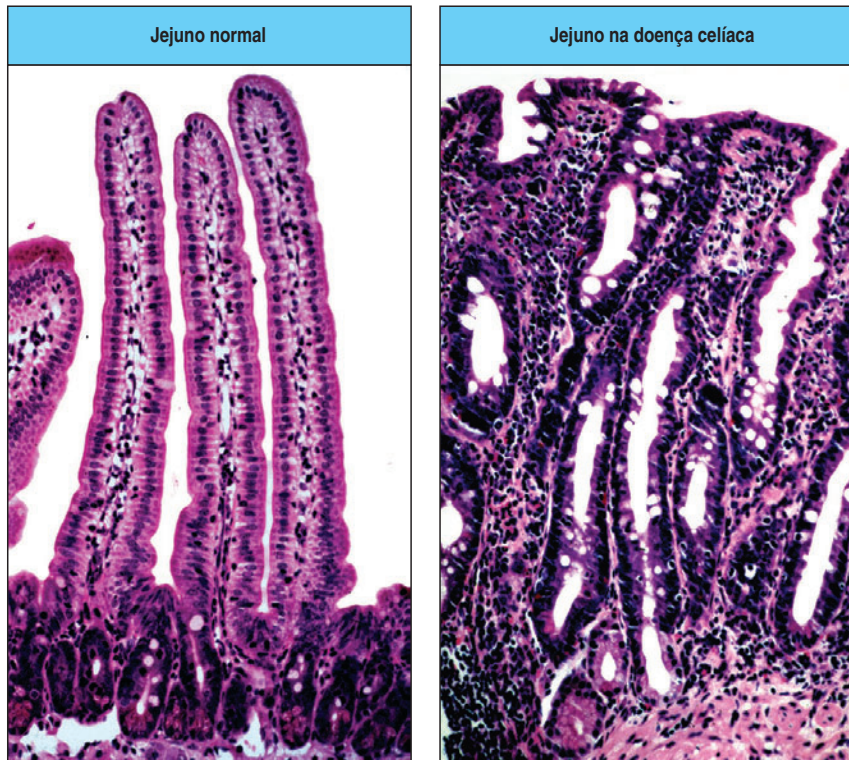
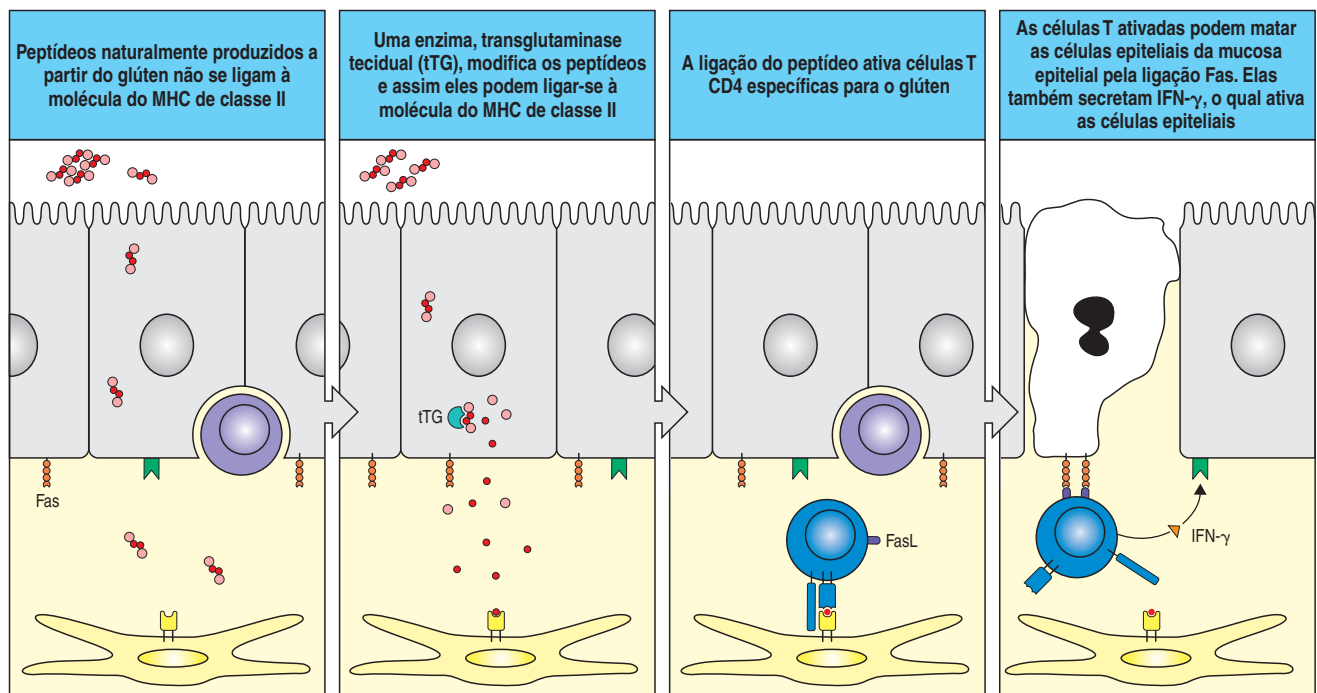


Figura 13.21 As características patológicas da doença celíaca. Esquerda: a superfície do intestino delgado normal é dobrada em vilosidades tipo dedos, a qual dá uma superfície extensa para absorção dos nutrientes. Direita: o local da resposta imune contra a proteína α -gliadina provoca destruição das vilosidades. Em paralelo, ocorre um alongamento e aumento da atividade mitótica nas criptas subjacentes onde novas células epiteliais são produzidas. Também ocorre um acentuado infiltrado inflamatório na mucosa intestinal, com aumento no número de linfócitos na camada epitelial e acúmulo de células T CD4, plasmócitos, e macrófagos, na camada mais profunda, a lâmina própria. As vilosidades contêm todas as células epiteliais maduras que digerem e absorvem os nutrientes; por isso, sua perda resulta em má absorção e diarreia ao longo da vida. (Fotografias cortesia de Allan Mowat.)

o qual pode ativar células CD4 antígeno específicas (Figura 13.22). Múltiplos epítopos peptídicos podem ser gerados da gliadina. Células T CD4 específicas para gliadina ativadas acumulam-se na lâmina própria, produzindo $\text{IFN-}\gamma$, uma citocina que leva à inflamação intestinal.

A doença celíaca é inteiramente dependente da presença de um antígeno externo (glúten) e não está associada a uma resposta imune específica contra antígenos do

Figura 13.22 Bases moleculares do reconhecimento do glúten pelo sistema imune na doença celíaca. Após a digestão do glúten pelas enzimas digestivas intestinais, a desamidação dos epítopos pela transglutaminase tecidual leva à ligação deste à molécula HLA-DQ, ativando o sistema imune.



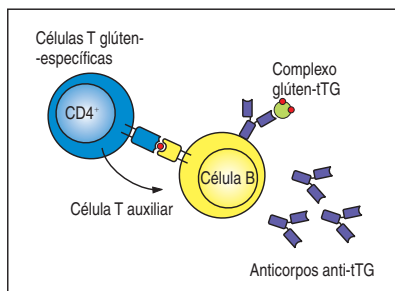


Figura 13.23 Uma hipótese para explicar a produção de anticorpos contra transglutaminase (tTG) tecidual na ausência de células T específicas para tTG em pacientes com doença celíaca. Células B reativas para tTG fazem endocitose dos complexos glúten-tTG e apresentam os peptídeos do glúten às células T específicas para este. As células T estimuladas podem agora dar auxílio a essas células B, as quais produzem autoanticorpos contra tTG.

tecido epitelial intestinal, o qual é danificado durante a resposta imune. Portanto, esta não é considerada uma doença autoimune. Contudo, autoanticorpos contra transglutaminase tecidual são encontrados em todos os pacientes com doença celíaca. Além disso, a presença de anticorpos IgA no soro contra essa enzima é usada como teste sensível e específico para a doença. Interessantemente, não têm sido encontradas células T específicas para tTG e propõe-se que as células T reativas ao glúten fornecem suporte às células B reativas para transglutaminase tecidual. Fortalecendo essa hipótese, o glúten pode complexar com a enzima e portanto poderia ser elevado pelas células B reativas para tTG (Figura 13.23). Não há evidências de que esses autoanticorpos contribuam para o dano tecidual.

As respostas crônicas das células T contra proteínas alimentares é normalmente prevenida pelo desenvolvimento de tolerância oral (ver Seção 11-13). O porquê disso não ocorrer em pacientes com doença celíaca é desconhecido. As propriedades da molécula do HLA-DQ2 explicam parcialmente, mas deve haver fatores adicionais, pois muitos indivíduos HLA-DQ2 positivos não desenvolvem a doença celíaca, e a alta concordância vista em gêmeos monoigóticos indica um papel de fatores genéticos adicionais. Polimorfismos no gene para CTLA-4 ou em outros genes imunorregulatórios podem estar associados à suscetibilidade. Também pode haver diferenças em como os indivíduos digerem a gliadina no intestino, de modo que diferentes quantias sobrevivem para deaminação e apresentação às células T.

As proteínas do glúten também parecem ter diversas propriedades que contribuem para a patogênese. Assim como sua relativa resistência à digestão, há muitas evidências de que alguns peptídeos derivados da gliadina estimulam o sistema imune inato pela produção e liberação de IL-15 pelas células epiteliais intestinais. Esse processo não é antígeno-específico e envolve peptídeos que não podem ser ligados pelas moléculas de HLA-DQ2 ou reconhecidos pelas células T CD4. A liberação de IL-15 leva à ativação das células dendríticas na lâmina própria, assim como regula positivamente a expressão de MIC-A pelas células epiteliais. As células T CD8 no epitélio mucoso podem ser ativadas através dos seus receptores NKG2D, os quais reconhecem MIC-A, e elas podem matar as células epiteliais expressando MIC-A por meio desses mesmos receptores NKG2D (Figura 13.24). A ativação destas respostas imunes inatas pela α -gliadina pode causar algum dano intestinal por si só e também induzir alguns dos eventos coestimulatórios necessários à iniciação de uma resposta antígeno-específica de células T CD4 a outras partes da molécula de α -gliadina. A habilidade do glúten para estimular ambos os tipos de resposta imune – inata e adaptativa – pode, assim, explicar sua capacidade única de induzir doença celíaca.

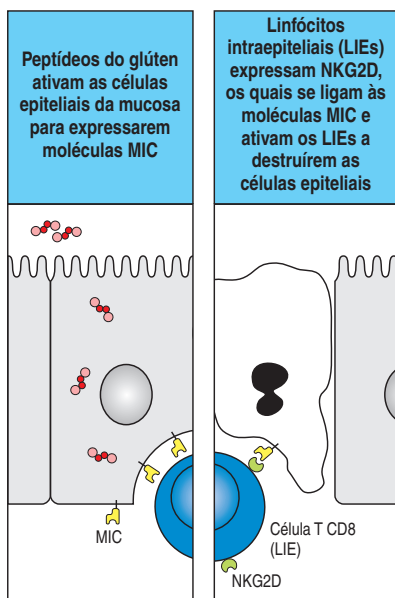


Figura 13.24 A ativação citotóxica das células T pelo sistema imune inato na doença celíaca. Peptídeos do glúten podem induzir a expressão de moléculas de MHC de classe II, MIC-A e MIC-B nas células epiteliais intestinais. Os linfócitos intraepiteliais (LIEs), muitos dos quais são células T CD8 citotóxicas, reconhecem essas proteínas através dos receptores NKG2D, os quais ativam os LIEs para matar as células portadoras de MIC, levando à destruição do epitélio intestinal.

13-16 A alergia pode ser tratada pela inibição da produção de IgE ou das vias efetoras ativadas pela ligação cruzada da IgE da superfície celular

Os fármacos comumente utilizados no tratamento da asma tratam somente os sintomas, assim como fazem os anti-histamínicos, ou são imunossupressores gerais, como os corticosteroides usados a longo prazo no tratamento da asma e de outras doenças alérgicas crônicas. Elas são mais paliativas que curativas, em geral necessitando serem tomadas por toda a vida, e, conseqüentemente, resultando em uma série de efeitos secundários, os quais discutiremos no Capítulo 15. As reações anafiláticas são tratadas com epinefrina, que estimula a reforma das junções aderentes endoteliais, promove o relaxamento do músculo liso brônquico contraído e também estimula o coração. Os broncodilatadores inalatórios que atuam sobre os receptores β -adrenérgicos para relaxar o músculo contraído também são usados para aliviar as crises asmáticas agudas. Os anti-histamínicos que bloqueiam o receptor de histamina H1 reduzem a urticária causada pela liberação de histamina por mastócitos e eosinófilos. Os receptores H1 relevantes incluem aqueles nos vasos sanguíneos que causam aumento da permeabilidade vascular e aqueles das fibras nervosas desmielinizadas que medeiam a sensação do prurido. Na alergia crônica,

é extremamente importante tratar e prevenir a lesão tecidual inflamatória crônica. Corticosteroides tópicos ou sistêmicos (ver Seção 15-1) são usados para suprimir as alterações inflamatórias crônicas observadas na asma, na rinite e no eczema. Entretanto, o que é realmente necessário é uma forma de regular a resposta de células T aos antígenos peptídeos alergênicos de uma maneira antígeno-específica.

Algumas das novas abordagens para o tratamento e a prevenção da alergia que se têm tentado são exibidas na Figura 13.25. Dois tratamentos são comumente usados na prática clínica – um é a **dessensibilização** ou **imunoterapia alérgeno específica**, e o outro é o bloqueio das vias efetoras. Também existem várias abordagens ainda em estágio experimental. O objetivo na dessensibilização é estabelecer a tolerância ao alérgeno através da redução da tendência de indução da produção de IgE. O mecanismo-chave nessa terapia parece ser a indução de células T regulatórias secretoras de IL-10 e/ou TGF- β , as quais desviam a resposta de IgE (ver Seção 13-3). Apicultores expostos a múltiplas picadas, com frequência, são naturalmente protegidos contra reações alérgicas agudas, como anafilaxia, por meio de um mecanismo envolvendo células T secretoras de IL-10. Igualmente, a imunoterapia alérgeno específica para sensibilidade a venenos de insetos e alérgenos transportados pelo ar induz aumento na produção de IL-10 e, em alguns casos, TGF- β , assim como a indução de isotipos de IgG, particularmente IgG4, um isotipo que é seletivamente promovido pela IL-10. Os pacientes são dessensibilizados pela injeção de doses crescentes de alérgeno, iniciando com quantias mínimas – um esquema de injeções que gradualmente diminui a resposta dominada por IgE. A imunoterapia com injeção de alérgenos parece regular negativamente doenças de hipersensibilidade tanto dirigidas por T_H1 quanto por T_H2 , presumivelmente pela indução de células T_{reg} . Evidências recentes mostram que a dessensibilização também está associada a uma redução em inúmeras células inflamatórias da fase tardia no local da reação alérgica. Uma complicação em potencial para a abordagem de dessensibilização é o risco de indução de resposta alérgica mediada por IgE. Essa estratégia nem sempre é bem-sucedida, por exemplo, no tratamento das reações alérgicas agudas contra alérgenos alimentares, como alergia a amendoim.

Uma abordagem alternativa e ainda experimental à dessensibilização é a vacinação com peptídeos derivados de alérgenos comuns. Esse procedimento induz a

Etapa-alvo	Mecanismo de tratamento	Abordagem específica
Ativação de T_H2	Induz as células T reguladoras	Injeção de antígeno específico ou peptídeos Administração de citocinas, p. ex., IFN- γ , IL-10, IL-12, TGF- β Uso de adjuvantes, como oligodeoxinucleotídeos CpG, para estimular respostas T_H1
Ativação de células B para produzir IgE	Bloqueia a coestimulação Inibe as citocinas T_H2	Inibe o CD40L Inibe IL-4 ou IL-13
Ativação dos mastócitos	Inibe os efeitos da ligação de IgE aos mastócitos	Bloqueio do receptor de IgE
Ação do mediador	Inibe os efeitos de mediadores sobre receptores específicos Inibe a síntese de mediadores específicos	Anti-histamínicos Inibidores da lipo-oxigenase
Inflamação dependente de eosinófilos	Bloqueia os receptores de citocinas e quimiocinas que medeiam o recrutamento e a ativação dos eosinófilos	Inibe a IL-5 Bloqueia o CCR3

Figura 13.25 Abordagens para o tratamento da alergia. Métodos possíveis para inibir as reações são mostrados. Duas abordagens estão em uso clínico regular. A primeira é a injeção de antígenos específicos nos regimes de dessensibilização, os quais se acredita que restabelecem a tolerância ao alérgeno – talvez pela produção de células T reguladoras. A segunda abordagem clinicamente útil é o uso de inibidores específicos para bloquear a síntese ou os efeitos dos mediadores inflamatórios produzidos pelos mastócitos.

anergia das células T (ver Seção 8-15), associada a múltiplas alterações no fenótipo das células T, incluindo a produção de IL-10 e a regulação negativa da proteína de superfície celular CD5. As respostas mediadas pela IgE não são induzidas pelos peptídeos, pois a IgE, ao contrário das células T, pode reconhecer somente o antígeno intacto. A dificuldade com essa abordagem é que respostas individuais aos peptídeos são restritas aos alelos do MHC de classe II. Assim, pacientes portando alelos distintos do MHC de classe II podem responder a diferentes peptídeos derivados de alérgenos. Uma possível solução é o uso de peptídeos que contenham sequências curtas com múltiplos motivos de sobreposição para ligação com MHC que poderiam dar cobertura para a maioria da população.

Uma outra estratégia de vacinação que se mostrou promissora em modelos experimentais de alergia é o uso de oligodesoxinucleotídeos ricos em dinucleotídeos guanina citosina não-metilados (CpG) como adjuvantes para a dessensibilização. Esses oligonucleotídeos mimetizam sequências de DNA bacteriano conhecidas como motivos CpG e promovem fortes respostas T_H1 , provavelmente pela estimulação do TLR-9 nas células dendríticas (ver Seção 8-7). O mecanismo de ação dos adjuvantes é discutido no Apêndice I, na Seção A-4.

As vias de sinalização que aumentam a resposta de IgE na doença alérgica também são alvos potenciais para a terapia. Os inibidores da IL-4, IL-5 e IL-13 reduziram a resposta IgE, embora a redundância entre algumas das atividades dessas citocinas possa tornar essa abordagem difícil de ser implementada na prática. Uma segunda abordagem possível para manipular a resposta é administrar citocinas que promovem as respostas do tipo T_H1 . IFN- γ , IFN- α e IL-12 demonstraram reduzir a síntese de IgE estimulada pela IL-4 *in vitro*, e o IFN- γ e o IFN- α reduziram a síntese de IgE *in vivo*. A administração de IL-12 em pacientes com asma alérgica moderada causa um decréscimo no número de eosinófilos no sangue e no escarro, mas não tem efeito nas respostas imediatas e tardias aos alérgenos inalados. O tratamento com IL-12 foi acompanhado por sintomas severos de gripe na maioria dos pacientes, o que provavelmente limitará seu valor terapêutico.

Outro alvo para a intervenção terapêutica pode ser o receptor de alta afinidade para IgE. Um competidor eficaz para a ligação da IgE a esse receptor poderia impedir a ligação da IgE antígeno-específica à superfície dos mastócitos, dos basófilos e dos eosinófilos. Ensaios clínicos têm utilizado anticorpos monoclonais de camundongo anti-IgE humanizados, denominados omalizumab, os quais se ligam à porção da IgE que se liga ao receptor de alta afinidade. Devido à presença de IgE em baixos níveis na circulação sanguínea, foi possível administrar um grande excesso molar de omalizumab, causando um decréscimo de mais de 95% nos níveis de IgE, acompanhado pela regulação negativa do número de receptores de alta afinidade para IgE nos basófilos e nos mastócitos. Esse anticorpo bloqueou as respostas imediatas e tardias a alérgenos inalados experimentalmente. Pacientes que receberam omalizumab em ensaios clínicos apresentaram menos exacerbações de asma do que pacientes que receberam placebo e foram capazes de reduzir o uso de corticosteroides. A eficácia desse agente, que o levou a ser licenciado para tratamento de pacientes com asma, demonstra claramente a importância da IgE nas doenças alérgicas atópicas. Uma nova terapia com potencial para alergia a pelo de gato aponta para a inibição do receptor Fc γ RIIb. Uma proteína quimérica consistindo na fusão de Fc γ humano e o alérgeno de gato Fel d 1 bloqueou a reação cutânea em um modelo murino de alergia a gato e inibiu a liberação de mediadores inflamatórios dos basófilos. Essa inibição é específica para o alérgeno.

Outra abordagem de tratamento seria bloquear o recrutamento de eosinófilos aos locais de inflamação alérgica. O receptor de eotaxina CCR3 é um alvo potencial nesse contexto. A produção de eosinófilos na medula óssea e a sua saída para a circulação também podem ser reduzidas pelo bloqueio da ação da IL-5. Estudos preliminares usando tratamento anti-IL-5 não foram promissores. Entretanto, o anti-IL-5 reduziu o número de eosinófilos no sangue e no escarro, mas não alterou as respostas imediatas e tardias aos alérgenos inalados ou a hiperreatividade das vias aéreas à histamina.

Resumo

A resposta alérgica a antígenos inócuos reflete o aspecto fisiopatológico de uma resposta imune defensiva, com o papel fisiológico de proteger o hospedeiro de parasitas helmínticos. Ela é desencadeada pela ligação do antígeno aos anticorpos IgE ligados ao receptor de alta afinidade para a IgE nos mastócitos, o FcεRI. Os mastócitos estão dispostos estrategicamente sob as superfícies mucosas do corpo e no tecido conjuntivo. A ligação cruzada da IgE de superfície pelo antígeno causa a liberação de grandes quantidades de mediadores inflamatórios. A inflamação resultante pode ser dividida em eventos precoces, caracterizados por mediadores de vida curta, como a histamina, e eventos tardios, que envolvem os leucotrienos, as citocinas e as quimiocinas, que recrutam e ativam os eosinófilos e os basófilos. A fase tardia dessa resposta pode evoluir para uma inflamação crônica, caracterizada pela presença de células T efectoras e eosinófilos, o que é mais claramente observado na asma alérgica crônica.

Doenças de hipersensibilidade

Nesta parte do capítulo, focaremos as respostas imunológicas envolvendo anticorpos IgG ou células T específicas que causam reações de hipersensibilidade adversas. Embora esses braços efetores da resposta imune normalmente participem na imunidade protetora à infecção, eles ocasionalmente reagem com antígenos não-infecciosos para produzir reações de hipersensibilidade agudas ou crônicas. Embora os mecanismos iniciadores das várias formas de hipersensibilidade sejam diferentes, muito da patologia é devido aos mesmos mecanismos imunológicos efetores. Também consideraremos uma categoria recém-caracterizada de doença de hipersensibilidade, na qual variações genéticas nas moléculas reguladoras da resposta inflamatória causam um estímulo inflamatório inadequado, levando à doença severa.

13-17 Antígenos inócuos podem causar reações de hipersensibilidade tipo II em indivíduos suscetíveis, ligando-se à superfície das células sanguíneas circulantes

A destruição de hemácias (anemia hemolítica) ou plaquetas (trombocitopenia) mediada por anticorpos é um efeito colateral incomum associado à ingestão de certos fármacos, como os antibióticos penicilina e cefalosporina. Esses são exemplos de **reações de hipersensibilidade tipo II**, nas quais o fármaco se liga à superfície celular e serve como alvo para anticorpos IgG antifármaco que causam a destruição das células (ver Figura 13.1). Os antifármacos são produzidos apenas por uma minoria de indivíduos; não está claro por que esses indivíduos são suscetíveis a desenvolvê-los. O anticorpo ligado à célula desencadeia a eliminação da célula da circulação, predominantemente pelos macrófagos teciduais no baço, os quais possuem receptores Fcγ.

13-18 A doença sistêmica causada pela formação de complexos imunes ocorre após a administração de grandes quantidades de antígenos pouco catabolizados

As **reações de hipersensibilidade tipo III** podem surgir quando o antígeno é solúvel (ver Figura 13.1). A patologia é causada pelo depósito de agregados antígeno:anticorpo ou complexos imunes em certos locais e tecidos. Os complexos imunes são produzidos em todas as respostas de anticorpos, mas seu potencial patogênico é parcialmente determinado por seu tamanho e quantidade, afinidade

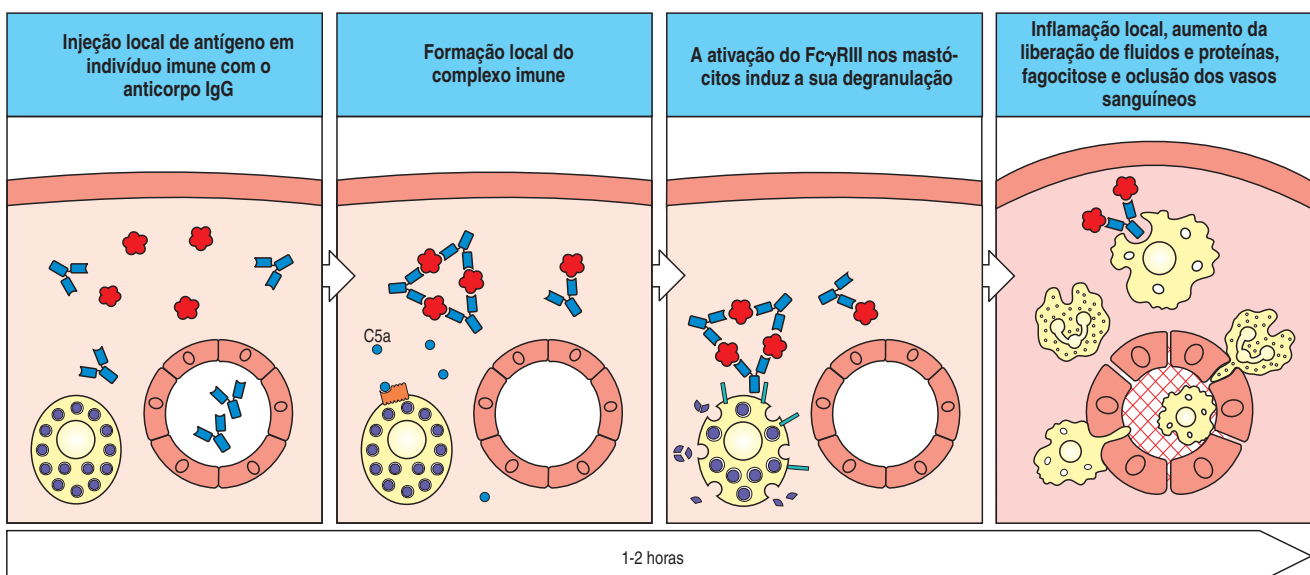
e isotipo do anticorpo produzido. Os agregados maiores fixam o complemento e são facilmente removidos da circulação pelo sistema fagocítico mononuclear. Os complexos pequenos que se formam pelo excesso de antígeno, porém, tendem a depositar-se nas paredes dos vasos sanguíneos. Ali, eles podem ligar-se aos receptores Fc nos leucócitos, levando à ativação leucocitária e lesão tecidual.

Uma reação de hipersensibilidade tipo III localizada, chamada de **reação de Arthus** (Figura 13.26), pode ser ativada na pele de indivíduos sensibilizados que possuem anticorpos IgG contra o antígeno sensibilizante. Quando o antígeno é injetado na pele, o anticorpo IgG circulante que se difundiu nos tecidos forma complexos imunes localmente. Os complexos imunes ligam-se aos receptores Fc, como os FcγRIII nos mastócitos e em outros leucócitos, criando uma resposta inflamatória local com aumento da permeabilidade vascular. Fluidos e células dos vasos locais, especialmente leucócitos polimorfonucleares, penetram nos locais de inflamação. Os complexos imunes também ativam o complemento, levando à produção do fragmento C5a do complemento. Este é um participante-chave na reação inflamatória, pois interage com os receptores de C5a nos leucócitos ativando e atraindo essas células para o local da inflamação (ver Seção 2-5). Ambos, C5a e FcγRIII, têm se mostrado necessários à indução experimental de uma reação de Arthus no pulmão pelos macrófagos alveolares, e eles são provavelmente requeridos para a mesma reação induzida pelos mastócitos na pele e na cobertura das articulações (sinovia).

Figura 13.26 A deposição de complexos imunes nos tecidos locais causa uma resposta inflamatória local conhecida como reação de Arthus (reação de hipersensibilidade tipo III). Nos indivíduos que já formaram anticorpo IgG contra um antígeno, o mesmo antígeno injetado na pele forma complexos imunes com o anticorpo IgG que se difundiu para fora dos capilares. Como a dose de antígeno é pequena, os complexos imunes são formados somente próximo ao local da injeção, onde ativam os mastócitos com receptores Fcγ (FcγRIII). O componente C5a do complemento parece ter papel importante na sensibilização dos mastócitos para responder aos complexos imunes. Como resultado da ativação dos mastócitos, as células inflamatórias invadem o local, e a permeabilidade vascular e o fluxo sanguíneo estão aumentados. As plaquetas também se acumulam dentro do vaso no local, levando finalmente à oclusão vascular.

Uma reação de hipersensibilidade tipo III sistêmica, conhecida como **doença do soro**, pode resultar da injeção de grandes quantidades de um antígeno estranho pouco catabolizado. Essa doença foi assim denominada porque frequentemente se seguia à administração terapêutica de antissoro de cavalo. Na era pré-antibiótica, o antissoro produzido pela imunização de cavalos era com frequência usado no tratamento da pneumonia pneumocócica. Os anticorpos específicos antipneumococo no soro de cavalo ajudariam o paciente a curar a infecção. De modo semelhante, o antiveneno (soro de cavalos imunizados com venenos de cobra) ainda hoje é usado como fonte de anticorpos neutralizantes para o tratamento de pessoas picadas por cobras venenosas. O crescimento do uso de anticorpos monoclonais no tratamento de doenças (p. ex., anti-TNF-α na artrite reumatoide) tem levado ao desenvolvimento da doença do soro em uma pequena parcela de pacientes.

A doença do soro ocorre 7-10 dias após a injeção do soro de cavalo, um intervalo de tempo que corresponde ao tempo necessário ao desenvolvimento de uma res-



posta imune primária, com troca de isotipo para IgG contra o antígeno estranho. As características clínicas da doença do soro são calafrios, febre, exantema, artrite e, algumas vezes, glomerulonefrite (inflamação dos glomérulos renais). A urticária é uma característica importante do exantema, implicando um papel para a histamina derivada da degranulação dos mastócitos. Nesse caso, a degranulação dos mastócitos é desencadeada pela ligação do Fc γ RIII da superfície celular pela IgG contendo os complexos imunes.

O curso da doença do soro é ilustrado na Figura 13.27. O início da doença coincide com o desenvolvimento de anticorpos contra as proteínas solúveis abundantes no soro estranho. Esses anticorpos formam complexos imunes com os antígenos por todo o corpo. Esses complexos imunes fixam o complemento e podem ligar-se a e ativar os leucócitos portadores de receptores de Fc e complemento, os quais, por sua vez, causam lesão tecidual disseminada. A formação de complexos imunes elimina o antígeno estranho, e, assim, a doença do soro em geral é autolimitada. A doença do soro, após uma segunda dose de antígeno, segue a cinética da resposta de anticorpos secundária, e seu início ocorre tipicamente em um dia ou dois.

A deposição patológica de complexos imunes é vista em outras situações em que o antígeno persiste. A primeira ocorre quando a resposta de anticorpo adaptativa falha em eliminar um agente infeccioso, por exemplo, na endocardite bacteriana subaguda ou na hepatite viral crônica. Nessa situação, a replicação do patógeno está continuamente produzindo novos antígenos, na presença de uma resposta de anticorpos persistente, com consequente formação de abundantes complexos imunes. Estes se depositam nos pequenos vasos sanguíneos com consequente lesão de muitos tecidos e órgãos, incluindo pele, rins e nervos.

Doenças de complexos imunes também ocorrem quando alérgenos inalados provocam mais respostas de anticorpo IgG do que IgE, talvez por estarem presentes em níveis relativamente elevados no ar inalado. Quando uma pessoa é novamente exposta a altas doses desses antígenos inalados, formam-se complexos imunes nas paredes dos alvéolos pulmonares. Isso leva ao acúmulo de líquidos, de proteínas e de células na parede alveolar, diminuindo a velocidade das trocas gasosas com o sangue e comprometendo a função pulmonar. Esse tipo de reação ocorre em certas ocupações, como a agricultura, em que existem exposições repetidas à poeira do feno ou a esporos de bolores. A doença resultante recebe o nome de **pulmão de fazendeiro**. Se a exposição ao antígeno for contínua, pode causar danos permanentes às membranas alveolares.

13-19 As reações de hipersensibilidade tardia são mediadas por células T_H1 e células T CD8 citotóxicas

Ao contrário das reações de hipersensibilidade imediata descritas até agora, que são mediadas por anticorpos, as **reações de hipersensibilidade tardia tipo IV** ou **hipersensibilidade tardia** são mediadas por células T efetoras antígeno-específicas. Essas células efetoras atuam essencialmente da mesma forma que durante a resposta a um patógeno infeccioso, como descrito no Capítulo 8. As causas e as consequências de algumas síndromes em que predominam as respostas de hipersensibilidade tipo IV estão listadas na Figura 12.24. Essas respostas podem ser transferidas entre animais experimentais, utilizando células T puras ou linhagens de células T clonadas. Muitas das inflamações vistas em algumas das doenças alérgicas descritas no começo deste capítulo devem-se, de fato, à hipersensibilidade tardia.

O protótipo da reação de hipersensibilidade tardia é um artefato da medicina moderna, o teste da tuberculina (ver Apêndice I, Seção A-38), usado para determinar se um indivíduo foi infectado previamente com o *Mycobacterium tuberculosis*. Pequenas quantidades de tuberculina, uma mistura complexa de peptídeos e carboidratos derivados do *M. tuberculosis*, são injetadas intradermicamente. Indivíduos que foram expostos previamente à bactéria, ou por uma infecção pelo patógeno

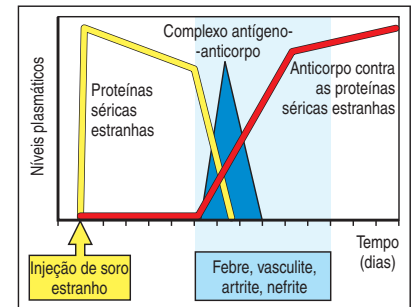


Figura 13.27 A doença do soro é um exemplo clássico de síndrome transitória mediada pelos complexos imunes. A injeção de uma ou mais proteínas estranhas leva a uma resposta de anticorpos. Esses anticorpos formam complexos imunes com as proteínas estranhas circulantes. Os complexos são depositados nos vasos pequenos e ativam o complemento e os fagócitos, induzindo febre e sintomas de vasculite, nefrite e artrite. Todos esses efeitos são transitórios, desaparecendo quando a proteína estranha é eliminada.

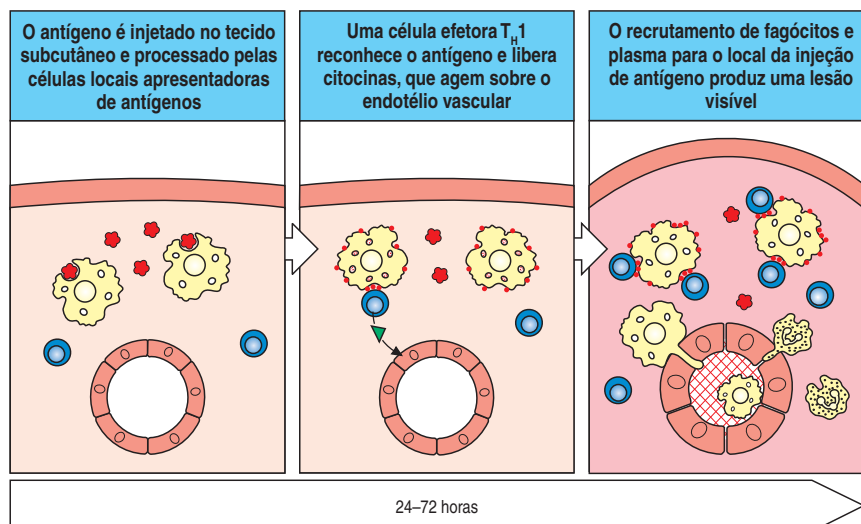
Figura 13.28 Respostas de hipersensibilidade tipo IV. Essas reações são mediadas pelas células T e levam algum tempo para se desenvolver. Elas podem ser agrupadas em três síndromes, de acordo com a via pela qual o antígeno penetra no corpo. Na hipersensibilidade tardia, o antígeno é injetado na pele; na hipersensibilidade de contato, ele é absorvido na pele, e, na enteropatia sensível ao glúten, ele é absorvido pelo intestino. DNFB, di-nitrofluorobenzeno.

As reações de hipersensibilidade tipo IV são mediadas por células T efetoras antígeno-específicas		
Síndrome	Antígeno	Consequência
Hipersensibilidade de tipo tardio	Proteínas: Veneno de inseto Proteínas micobacterianas (tuberculina, lepromina)	Edema local da pele: Eritema Endurecimento Infiltrado celular Dermatite
Hipersensibilidade de contato	Haptenos: Pentadecacatecol (hera venenosa) DNFB Pequenos íons metálicos: Níquel Cromato	Reação epidérmica local Eritema Infiltrado celular Vesículas Abscessos intraepidérmicos
Enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca)	Gliadina	Atrofia vilosa do intestino delgado Má-absorção

ou por imunização com BCG, uma forma atenuada de *M. tuberculosis*, produzem uma reação inflamatória local mediada por células T que evolui em 24-72 horas. A resposta é mediada pelas células T_H1 , que entram no sítio de injeção de antígeno, reconhecem os complexos peptídeo:MHC de classe II nas células apresentadoras de antígeno e liberam citocinas inflamatórias, como $IFN-\gamma$ e $TNF-\beta$. Essas citocinas estimulam a expressão de moléculas de adesão no endotélio e o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos locais, com a entrada de plasma nos tecidos e recrutamento de células acessórias no local, causando um edema visível (Figura 13.29). Cada uma dessas fases leva várias horas, e, assim, a resposta desenvolvida surge somente 24-48 horas depois do desafio. As citocinas produzidas pelas células T_H1 ativadas e suas ações são mostradas na Figura 13.30.

Reações muito similares são observadas em diversas respostas de hipersensibilidade cutânea. Estas podem ser provocadas por células T CD4 ou CD8, dependendo da via pela qual o antígeno é processado. Antígenos típicos que causam respostas de hipersensibilidade cutânea são moléculas pequenas, altamente reativas, que podem penetrar facilmente na pele intacta, especialmente se causam coceira que leva à esfoliação. Esses químicos podem reagir com proteínas próprias criando complexos proteínas-haptenos que podem ser processados em complexos

Figura 13.29 Os estágios de uma reação de hipersensibilidade tardia. A primeira fase envolve a captação, o processamento e a apresentação do antígeno pelas células apresentadoras de antígeno locais. Na segunda fase, as células T_H1 que foram instruídas por uma exposição prévia ao antígeno migram para o sítio de injeção e se tornam ativadas. Como essas células específicas são raras, e a inflamação é pequena para atraí-las para o sítio, pode levar várias horas para que uma célula T de especificidade correta chegue ao local. Essas células liberam mediadores que ativam as células endoteliais locais, recrutando um infiltrado de células inflamatórias dominado por macrófagos, provocando acúmulo de líquido e proteínas. Nesse ponto, a lesão torna-se aparente.



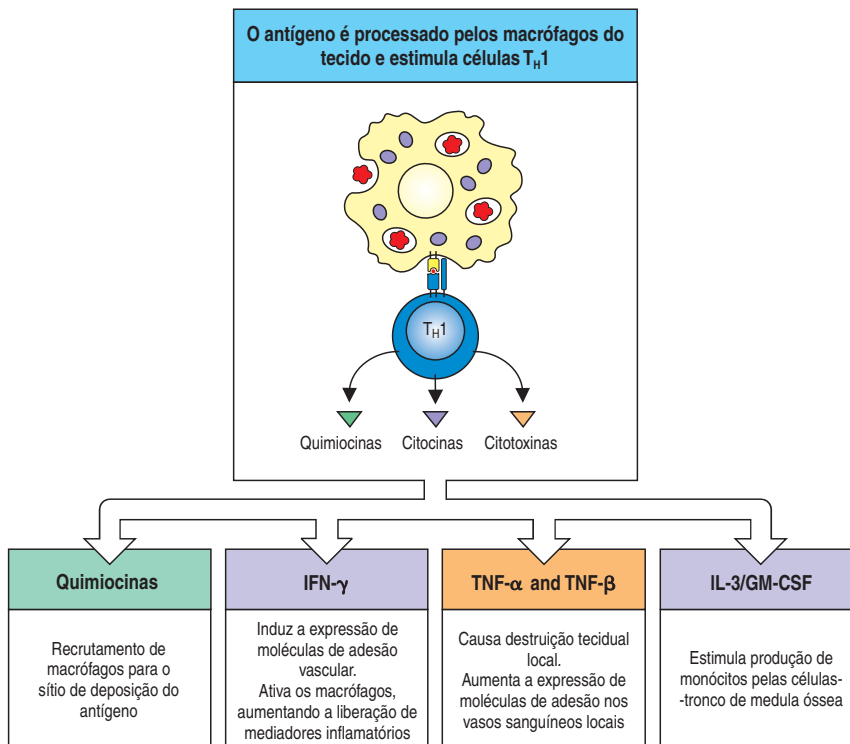


Figura 13.30 A resposta de hipersensibilidade tardia (tipo IV) é dirigida pelas citocinas liberadas pelas células T_H1 estimuladas pelo antígeno. O antígeno nos tecidos locais é processado pelas células apresentadoras de antígeno e apresentado às moléculas do MHC de classe II. As células T_H1 antígeno-específicas que reconhecem o antígeno localmente no sítio de injeção liberam quimiocinas e citocinas, que recrutam os macrófagos para os sítios de deposição do antígeno. A apresentação do antígeno pelos macrófagos recém-recrutados amplifica a resposta. As células T também podem afetar os vasos sanguíneos locais pela liberação de TNF- α e TNF- β , estimulando a produção de macrófagos pela liberação de IL-3 e GM-CSF. Finalmente, as células T_H1 ativam os macrófagos pela liberação de IFN- γ e TNF- α e matam os macrófagos e outras células sensíveis pela expressão na superfície celular do ligante Fas.

peptídeos-haptenos capazes de ser apresentados às moléculas do MHC que são reconhecidas pelas células T como antígenos estranhos. Existem duas fases na resposta de hipersensibilidade cutânea: a de sensibilização e a de reação. Durante a fase de sensibilização, as células de Langerhans cutâneas capturam e processam o antígeno e migram para os linfonodos regionais, onde ativam as células T (ver Figura 8.13) com a consequente produção de células T de memória que finalmente irão para a derme. Na fase de reação, a exposição posterior ao agente químico sensibilizador leva à apresentação do antígeno às células T de memória da derme com a liberação de citocinas pelas células T, como IFN- γ e IL-17. Isso estimula os queratinócitos da epiderme a liberarem citocinas, como IL-1, IL-6, TNF- α e GM-CSF, quimiocinas CXCL8 e quimiocinas induzíveis pelo interferon CXCL11 (IP-9), CXCL10 (IP-10) e CXCL9 (Mig; monocina induzida pelo IFN- γ). Essas citocinas e quimiocinas aumentam a resposta inflamatória pela indução da migração dos monócitos para a lesão e sua posterior maturação em macrófagos e atração de mais células T (Figura 13.31).

A erupção produzida pela hera venenosa (Figura 13.32) é causada por uma resposta das células T CD8 a uma substância química na folha daquela, denominada pentadecacatecol. Esse composto é um lipídeo solúvel e pode atravessar a membrana celular e modificar as proteínas intracelulares. Essas proteínas modificadas geram peptídeos modificados no citosol, os quais são translocados para o retículo endoplasmático e apresentados na superfície celular ligados às moléculas do MHC de classe I. As células T CD8 reconhecem os peptídeos causando dano, matando a célula indutora ou secretando citocinas como o IFN- γ . O químico cloreto pícrico produz uma reação de hipersensibilidade de células T CD4. Essas modificam as proteínas próprias extracelulares que são, então, processadas pela via endógena (ver Seção 5-5) em peptídeos próprios modificados que se ligam às moléculas próprias do MHC de classe II e são reconhecidos pelas células T_H1 . Quando as células T_H1 sensibilizadas reconhecem especificamente esses complexos, elas produzem uma extensa inflamação por meio da ativação de macrófagos (Figura 13.31). Como os químicos nesses exemplos são apresen-

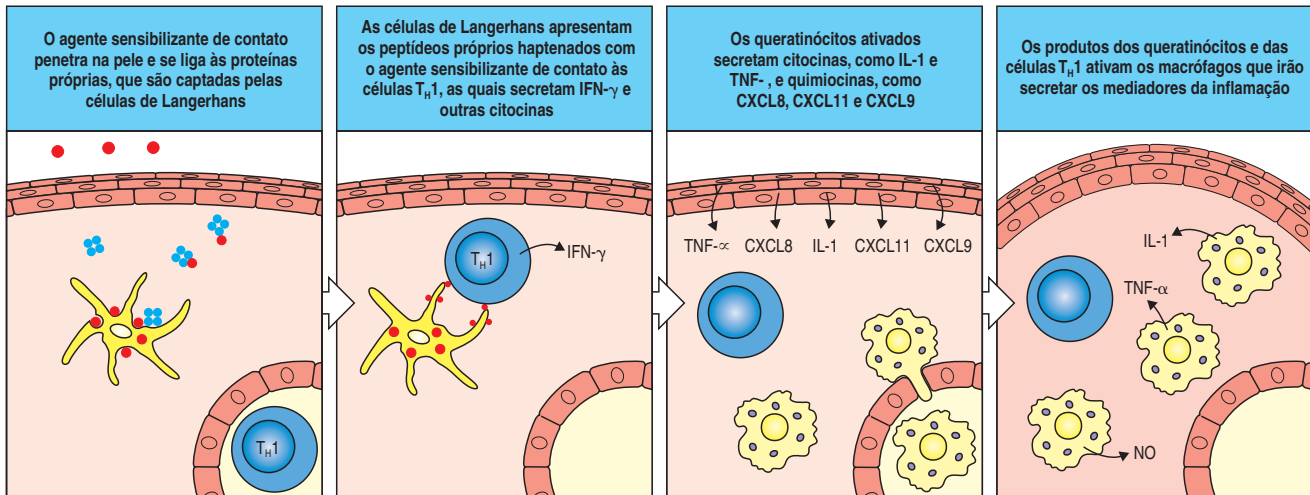


Figura 13.31 Desenvolvimento de uma resposta de hipersensibilidade tardia a um agente sensibilizante de contato. O agente sensibilizante de contato é uma pequena molécula altamente reativa que pode penetrar facilmente na pele intacta. Ele se liga covalentemente como um hapteno a uma série de proteínas endógenas, que são captadas e processadas pelas células de Langerhans, as principais células apresentadoras de antígenos da pele. Essas apresentam os peptídeos haptênados

às células efectoras T_H1 (que devem ter sido instruídas previamente nos linfonodos e, então, voltado à pele). Essas, então, secretam citocinas, como o $IFN-\gamma$, que estimula os queratinócitos a secretarem mais citocinas e quimiocinas. Essas, por sua vez, atraem monócitos e induzem sua maturação em macrófagos teciduais ativados, que contribuem para as lesões inflamatórias ilustradas na Figura 13.32. NO, óxido nítrico.

tados pelo contato com a pele, a erupção que se segue é chamada de **reação de hipersensibilidade de contato**.

Algumas proteínas de insetos também provocam respostas de hipersensibilidade do tipo tardio. Porém, as fases iniciais da reação do hospedeiro a uma picada de inseto geralmente são mediadas por IgE ou são resultado de efeitos diretos dos venenos dos insetos. Importantes respostas de hipersensibilidade tardia a cátions divalentes, como o níquel, também foram observadas. Esses cátions divalentes podem alterar a conformação do peptídeo ligado às moléculas do MHC de classe II, provocando uma resposta de células T. Finalmente, embora esta seção tenha como foco central as células T na indução das reações de hipersensibilidade tardia, há evidências de que os anticorpos e o complemento também estejam atuando nessas respostas. Camundongos deficientes em células B, anticorpos ou complemento apresentam um defeito nas reações de hipersensibilidade de contato. Em particular, anticorpos IgM (produzidos em parte pelas células B1) os quais ativam a cascata complemento, facilitam o início dessas reações.



Figura 13.32 Lesões levantando bolhas na pele da mão de um paciente com dermatite de contato com hera venenosa. (Fotografia cortesia de R. Geha.)

13-20 Mutações nos reguladores moleculares da inflamação podem causar respostas inflamatórias de hipersensibilidade, resultando na “doença autoinflamatória”

Vimos que as defesas do hospedeiro contra infecções dependem do comprometimento de mecanismos efetores pelo sistema imune, que limitam a disseminação da infecção e matam o agente infeccioso. Neste capítulo, vimos como respostas inadequadas a estímulos imunológicos não-infecciosos podem causar doenças tão diversas como a asma e a hiperreatividade ao níquel. Existe uma linha tênua entre a não-responsividade do hospedeiro aos estímulos infecciosos, permitindo a disseminação descontrolada da infecção, e a hiper-responsividade, que pode matar não somente o agente infeccioso, mas potencialmente também o hospedeiro. Existe um pequeno número de doenças em que mutações nos genes que controlam a vida, a morte e a atividade das células inflamatórias estão associadas a doenças inflamatórias agudas. Essas

condições representam uma falha em limitar dano durante inflamação e resposta imune à infecções e são conhecidas como **doenças autoinflamatórias** (Figura 13.33).

O nome **febre mediterrânea familiar (FMF)** descreve as características-chave de uma dessas doenças inflamatórias severas, herdada como uma doença autossômica recessiva. A patogênese da FMF era um total mistério até que sua causa foi descoberta. Uma mutação no gene que codifica a proteína pirina, assim denominada para refletir sua associação com a febre. Esse também foi descoberto por um segundo grupo de pesquisadores, quase ao mesmo tempo, e o denominaram *marenostrina*, do latim *mare nostrum*, que significa mar Mediterrâneo. O nome pirina foi adotado e também é usado para descrever um domínio dessa proteína que é o protótipo dos “domínios pirinas” encontrados em algumas proteínas envolvidas na apoptose.

Uma doença com manifestações clínicas similares é a **febre hiberniana familiar (FHF)** (também conhecida como **síndrome periódica associada ao receptor de TNF [TRAPS]**). Embora herdada como uma doença autossômica dominante, pensou-se romanticamente ter sido uma variante da FMF levada à Irlanda pelos marinheiros da armada espanhola, até que a análise genética mostrou que era causada por uma mutação em um gene completamente diferente, que codifica o receptor TNFR-I (um receptor para o TNF- α). Os pacientes têm níveis reduzidos de TNFR-1, que levam a aumentados níveis de TNF- α na circulação por não serem recolhidos pelos receptores. A doença responde ao bloqueio terapêutico com agentes anti-TNF como etanercept, um receptor de TNF solúvel fortuitamente desenvolvido para tratar pacientes com artrite reumatoide (ver Seção 15-8). Tanto FMF quanto FHF são caracterizadas por episódios de crises de inflamação severa associada a febre, na resposta de fase aguda; mal-estar severo; na FMF, ataques de inflamação pleural ou peritoneal conhecidos como pleurisia e peritonite, respectivamente. Mutações no gene que codifica a proteína 1 ligante de CD2 (CD2BP1) – uma proteína de interação com pirina – estão associadas a outras síndromes autoinflamatórias dominantes herdadas – **artrite pirogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)**. Essas mutações acentuam a interação entre pirina e CD2BP1.

Figura 13.33 As doenças autoinflamatórias

Doenças (abreviações mais comuns)	Características clínicas	Herança	Gene mutado	Proteína (nome alternativo)
Febre mediterrânea familiar (FMF)	Períodos de febre, serosite (inflamação da pleura e/ou cavidade peritoneal), artrite e resposta de fase aguda	Autossômica recessiva	<i>MEFV</i>	Pirina (marenostrina)
Síndrome periódica associada ao receptor de TNF (TRAPS) (também conhecida como febre hiberniana familiar)	Períodos de febre, mialgia, exantema e resposta de fase aguda	Autossômica dominante	<i>TNFRSF1A</i>	Receptor de 55 kDa do TNF- α (TNFR-I)
Artrite pirogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)		Autossômica dominante	<i>PTSTPIP</i>	Proteína ligadora de CD2-1
Síndrome de Muckle-Wells	Períodos de febre, exantema, dor nas articulações e conjuntivite, surdez progressiva	Autossômica dominante	<i>CIAS1</i>	Criopirina
Síndrome autoinflamatória fria familiar (FCAS) (urticária fria familiar)	Períodos de febre induzidos pelo frio, exantema, dor nas articulações e conjuntivite			
Síndrome articular, cutânea e neurológica infantil crônica (CINCA)	Febres recorrentes no período neonatal, urticária, eczema, artropatia crônica, dismorfia facial e envolvimento neurológico			
Síndrome da hiper-IgD (HIDS)	Períodos de febre, níveis de IgD elevados e linfadenopatia	Autossômica recessiva	<i>MVK</i>	Mevalonato sintase
Síndrome de Blau	Inflamação granulomatosa cutânea nos olhos e articulações	Autossômica dominante	<i>NOD2 (CARD15)</i>	NOD2 (CARD15)
Doença de Crohn	Doença intestinal inflamatória granulomatosa, algumas vezes com granuloma cutâneo, nos olhos, pele e nas articulações	Complexa		

Não se sabe como as mutações na pirina causam a FME, mas o domínio de pirina é encontrado nas proteínas que participam das vias que levam à ativação das caspases envolvidas no processamento proteolítico e à ativação das citocinas inflamatórias pró-1 β e pró-IL-18 e na apoptose. Não é difícil prever como a atividade desregulada de citocinas e apoptose defeituosa poderia resultar em uma falha em controlar a inflamação. Em camundongos, uma ausência de pirina causa uma sensibilidade aumentada ao lipopolissacarídeo e um defeito na apoptose de macrófagos. Uma proteína relacionada, denominada criopirina, codificada pelo gene CIAS1, está mutada em uma doença inflamatória episódica chamada de **síndrome de Muckle-Wells** e na **síndrome autoinflamatória fria familiar (FCAS)**. Essas síndromes, herdadas de forma dominante, apresentam episódios de febre, a qual é induzida pela exposição ao frio no caso da FCAS, exantema urticária, dor nas articulações e conjuntivite. Mutações no CIAS1 também estão associadas à desordem autoinflamatória **síndrome neurológica cutânea e articular infantil crônica (CINCA)**, na qual curtos episódios recorrentes de febre são comuns, embora artropatia severa, sintomas neurológicos e dermatológicos predominem. A pirina e a criopirina são predominantemente expressas nos leucócitos e em células que atuam como barreiras contra patógenos, como as células epiteliais do intestino. O estímulo que modula a pirina e moléculas relacionadas inclui citocinas inflamatórias e lipopolissacarídeo. O mecanismo que é a base dessas doenças não é completamente entendido, mas é provavelmente uma falha na regulação de NF κ B e produção de IL-1. Na verdade, a síndrome de Muckle-Wells responde consideravelmente ao fármaco anakinra, um antagonista do receptor de IL-1.

Nem todas as doenças autoinflamatórias são causadas por mutações nos genes envolvidos na regulação da apoptose. A **síndrome da hiper IgD (HIDS)**, a qual está associada a ataques de febre, iniciando na infância, altos níveis de IgD sérica e linfadenopatia, é causada por mutações que resultam na deficiência parcial de mevalonato quinase, uma enzima na via para a síntese de isoprenoides e colesterol. Não se sabe como a deficiência dessa enzima causa doença autoinflamatória.

13-21 A doença de Crohn é uma doença inflamatória relativamente comum com etiologia complexa

As doenças autoinflamatórias hereditárias até agora descritas felizmente são raras, embora ilustrem bem a importância da regulação precisa das respostas inflamatórias. Uma doença inflamatória muito mais comum é a **doença de Crohn**, uma desordem intestinal do tipo conhecido geralmente como doença inflamatória de intestino. A outra doença inflamatória intestinal é a colite ulcerativa. Pacientes com a doença de Crohn apresentam episódios de inflamação severa, que normalmente afetam o íleo terminal (por isso o nome alternativo de ileíte regional para esta doença), mas qualquer parte do trato gastrointestinal pode estar envolvida. A doença de Crohn é caracterizada pela presença de inflamação crônica, afetando a mucosa e submucosa do intestino, incluindo o desenvolvimento proeminente de lesões granulomatosas (Figura 13.34), similar àquelas observadas nas respostas de hipersensibilidade do tipo IV que discutimos na Seção 13-19. A análise genética dos pacientes com a doença de Crohn e suas famílias identificou um gene de suscetibilidade denominado *NOD2* (também conhecido como *CARD15*), que é expresso predominantemente em monócitos, células dendríticas e nas células de Paneth do intestino delgado. Mutações e variantes polimórficas pouco comuns da proteína *NOD2* estão fortemente associadas à presença da doença de Crohn, com cerca de 30% dos pacientes carregando uma mutação com perda de função no *NOD2*. Mutações no mesmo gene são também causadoras de uma doença granulomatosa crônica herdada de forma dominante, denominada **síndrome de Blau**, na qual ocorre o desenvolvimento de granulomas típicos na pele, nos olhos e nas articulações. Considerando-se que a doença de Crohn representa uma perda de função de *NOD2*, acredita-se que a síndrome de Blau represente um ganho de função.

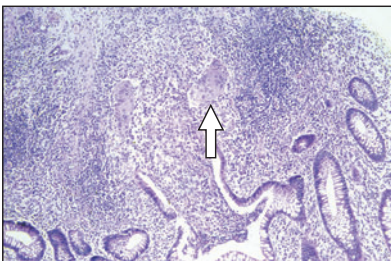


Figura 13.34 Inflamação granulomatosa da doença de Crohn. Uma seção da parede do intestino de um paciente com a doença de Crohn. A seta indica um granuloma de célula gigante. Há um denso infiltrado de linfócitos em toda a submucosa do intestino. (Fotografia cortesia de H.T. Cook.)

O *NOD2* atua como um receptor intracelular para o dipeptídeo muramil derivado de peptídeoglicanos bacterianos, e seu estímulo leva à ativação do fator de transcrição NF κ B e indução de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias (ver Seção 2-10). Acredita-se que essa resposta pró-inflamatória seja importante para a desobstrução das bactérias intestinais cuja presença, de outro modo, levaria a uma inflamação crônica sustentada (ver Seção 11-11). As formas mutantes do *NOD2* têm perda dessa função, e acredita-se que isso permita o desenvolvimento de inflamação crônica.

Uma complicação adicional à história é a identificação de uma deficiência na imunidade inata em pacientes com doença de Crohn, na qual uma falha em destruir bactérias patogênicas foi descoberta ser devido à produção defeituosa de CXCL8 e acumulação defeituosa de neutrófilos. Isso não pode levar a uma patologia anormal de intestino, a menos que exista um defeito no *NOD2*, promovendo, desse modo, uma inflamação anormal. Assim, propõe-se que defeitos na imunidade inata e na regulação da inflamação atuem sinergicamente para promover a patologia da doença de Crohn.

A análise das doenças autoinflamatórias abriu um novo campo de estudo nas ciências médicas. É provável que outras doenças sejam causadas ou modificadas por variantes genéticas polimórficas ou mutações nos genes que regulam a resposta imune inata e o controle da inflamação. Uma infecção de menor importância ou o estresse fisiológico sem consequências adversas na maioria da população podem apresentar efeitos devastadores em um pequeno número de indivíduos geneticamente predispostos. Uma segunda mensagem importante dessas doenças é que uma classificação mais robusta dessas enfermidades será possível quando entendermos as bases moleculares subjacentes.

Resumo

As doenças de hipersensibilidade refletem mecanismos imunes normais que são inapropriadamente dirigidos contra antígenos inócuos ou estímulos inflamatórios. Elas podem ser mediadas por anticorpos IgG ligados a superfícies celulares modificadas ou por complexos de anticorpos ligados a antígenos pouco catabolizados, como ocorre na doença do soro. As reações de hipersensibilidade mediadas pelas células T podem ser ativadas por proteínas próprias modificadas ou por proteínas injetadas, como aquelas do extrato micobacteriano tuberculina. Essas respostas mediadas pelas células T requerem a síntese induzida de moléculas efetoras e se desenvolvem mais lentamente, sendo, por isso, denominadas hipersensibilidade tardia. Uma falha genética na regulação da inflamação causa raras síndromes auto-inflamatórias, considerando-se que a doença de Crohn está associada a uma falha para controlar bactérias comensais do intestino e impedir que causem inflamação crônica.

Resumo do Capítulo 13

Em algumas pessoas, as respostas imunes a antígenos que podem ser inócuos produzem reações alérgicas ou de hipersensibilidade após a reexposição ao mesmo antígeno. A maioria das alergias envolve a produção de anticorpos IgE a alérgenos ambientais comuns. Algumas pessoas possuem uma tendência intrínseca a produzir anticorpos IgE contra muitos alérgenos, sendo denominadas atópicas. A produção de IgE é estimulada por células T_H2 antígeno-específicas. A resposta é polarizada para T_H2 por uma gama de quimiocinas e citocinas que envolvem vias de sinalização específicas. A IgE produzida liga-se ao receptor de IgE de alta afinidade Fc ϵ RI nos mastócitos e nos basófilos. Células T efectoras específicas, mastócitos e eosinófilos em combinação com citocinas T_H1 e T_H2 e quimiocinas coordenam a inflamação alérgica crônica, que é a principal causa da morbidade crônica da asma. Falhas na regulação dessas respostas podem ocorrer em muitos

níveis do sistema imune, incluindo defeitos nas células T reguladoras. Os anticorpos de outros isotipos e as células T efectoras antígeno-específicas contribuem para a hipersensibilidade a outros antígenos. As síndromes autoinflamatórias resultam de inflamação descontrolada na ausência de doença, visto que se acredita que a doença de Crohn representa uma falha no controle do número de bactérias comensais do intestino.

Teste seu conhecimento

- 13.1 Liste três hipersensibilidades que envolvam IgE e três que envolvam outros mecanismos.
- 13.2 Descreva como uma pessoa se torna sensibilizada para um alérgeno.
- 13.3 Discuta os fatores que predispoem a produção de IgE.
- 13.4 Quais as características-chave que diferenciam reações alérgicas agudas e crônicas?
- 13.5 Como o sistema imune inato pode contribuir para a alergia?
- 13.6 Como agentes infecciosos modulam alergia?
- 13.7 Que tipos de células brancas do sangue participam das respostas alérgicas, e o que elas fazem?
- 13.8 Descreva como um alérgeno ingerido na comida pode causar reação alérgica urticária na pele.
- 13.9 Como funciona a terapia de dessensibilização?
- 13.10 Quais as características principais da (a) doença de hipersensibilidade tipo II; (b) doença de hipersensibilidade tipo III e (c) doença de hipersensibilidade tipo IV? Dê um exemplo de cada tipo.
- 13.11 Como as doenças autoinflamatórias diferem das alergias?
- 13.12 Como a regulação da morte celular e a doença autoinflamatória estão ligadas?

Referências gerais

- Johansson, S.G., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P.S., Lanier, B.Q., Lockey, R.F., Motala, C., Ortega Martell, J.A., Platts-Mills, T.A., Ring, J., *et al.*: **Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, **113**:832–836.
- Kay, A.B.: *Allergy and Allergic Diseases*. Oxford, Blackwell Science, 1997.
- Kay, A.B.: **Allergy and allergic diseases. First of two parts.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**:30–37.
- Kay, A.B.: **Allergy and allergic diseases. Second of two parts.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**:109–113.
- Kay, A.B.: **The role of T lymphocytes in asthma.** *Chem. Immunol. Allergy* 2006, **91**:59–75.
- Maddox, L., and Schwartz, D.A.: **The pathophysiology of asthma.** *Annu. Rev. Med.* 2002, **53**:477–498.
- Papageorgiou, P.S.: **Clinical aspects of food allergy.** *Biochem. Soc. Trans.* 2002, **30**:901–906.
- Ring, J., Kramer, U., Schafer, T., and Behrendt, H.: **Why are allergies increasing?** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:701–708.
- Romagnani, S.: **The role of lymphocytes in allergic disease.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:399–408.
- Rosen, F.S.: **Urticaria, angioedema, and anaphylaxis.** *Pediatr. Rev.* 1992, **13**:387–390.

Referências por seção

13-1 Os alérgenos são frequentemente apresentados em baixas doses por uma via que favorece a produção de IgE

- Holt, P.G.: **The role of airway dendritic cell populations in regulation of T-cell responses to inhaled antigens: atopic asthma as a paradigm.** *J. Aerosol Med.* 2002, **15**:161–168.
- Lambrecht, B.N., De Veerman, M., Coyle, A.J., Gutierrez-Ramos, J.C., Thielemans, K., and Pauwels, R.A.: **Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation.** *J. Clin. Invest.* 2000, **106**:551–559.
- O'Hehir, R.E., Garman, R.D., Greenstein, J.L., and Lamb, J.R.: **The specificity and regulation of T-cell responsiveness to allergens.** *Annu. Rev. Immunol.* 1991, **9**:67–95.

13-2 As enzimas são frequentes desencadeadores de alergias

- Grunstein, M.M., Veler, H., Shan, X., Larson, J., Grunstein, J.S., and Chuang, S.: **Proasthmatic effects and mechanisms of action of the dust mite allergen, Der p 1, in airway smooth muscle.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, **116**:94–101.
- Kauffman, H.F., Tomee, J.F., van de Riet, M.A., Timmerman, A.J., and Borger, P.: **Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:1185–1193.
- Nordlee, J.A., Taylor, S.L., Townsend, J.A., Thomas, L.A., and Bush, R.K.: **Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **334**:688–692.
- Sehgal, N., A. Custovic, and Woodcock, A.: **Potential roles in rhinitis for protease and other enzymatic activities of allergens.** *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005, **5**:221–226.
- Sprecher, E., Tesfaye-Kedjela, A., Ratajczak, P., Bergman, R., and Richard, G.: **Deleterious mutations in SPINK5 in a patient with congenital ichthyosiform erythroderma: molecular testing as a helpful diagnostic tool for Netherton syndrome.** *Clin. Exp. Dermatol.* 2004, **29**:513–517.

- Thomas, W.R., Smith, W., and Hales, B.J.: **House dust mite allergen characterisation: implications for T-cell responses and immunotherapy.** *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1998, **115**:9–14.
- Wan, H., Winton, H.L., Soeller, C., Tovey, E.R., Gruenert, D.C., Thompson, P.J., Stewart, G.A., Taylor, G.W., Garrod, D.R., Cannell, M.B., *et al.*: **Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions.** *J. Clin. Invest.* 1999, **104**:123–133.

13-3 A mudança de classe para IgE nos linfócitos B é favorecida por sinais específicos

- Chen, Z., Lund, R., Aittokallio, T., Kosonen, M., Nevalainen, O., and Lahesmaa, R.: **Identification of novel IL-4/Stat6-regulated genes in T lymphocytes.** *J. Immunol.* 2003, **171**:3627–3635.
- Gauchat, J.F., Henchoz, S., Mazzei, G., Aubry, J.P., Brunner, T., Blasey, H., Life, P., Talabot, D., Flores Romo, L., Thompson, J., *et al.*: **Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils.** *Nature* 1993, **365**:340–343.
- Geha, R.S., Jabara, H.H., and Brodeur, S.R.: **The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:721–732.
- Hoey, T., and Grusby, M.J.: **STATs as mediators of cytokine-induced responses.** *Adv. Immunol.* 1999, **71**:145–162.
- Pease, J.E.: **Asthma, allergy and chemokines.** *Curr. Drug Targets* 2006, **7**:3–12.
- Robinson, D.S.: **The Th1 and Th2 concept in atopic allergic disease.** *Chem Immunol.* 2000, **78**:50–61.
- Romagnani, S.: **Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:881–885.
- Shimoda, K., van Deursen, J., Sangster, M.Y., Sarawar, S.R., Carson, R.T., Tripp, R.A., Chu, C., Quelle, F.W., Nosaka, T., Vignali, D.A., *et al.*: **Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted Stat6 gene.** *Nature* 1996, **380**:630–633.
- Urban, J.F., Jr., Noben-Trauth, N., Donaldson, D.D., Madden, K.B., Morris, S.C., Collins, M., and Finkelman, F.D.: **IL-13, IL-4R α , and Stat6 are required for the expulsion of the gastrointestinal nematode parasite *Nippostrongylus brasiliensis*.** *Immunity* 1998, **8**:255–264.
- Zhu, J., Guo, L., Watson, C.J., Hu-Li, J., and Paul, W.E.: **Stat6 is necessary and sufficient for IL-4's role in Th2 differentiation and cell expansion.** *J. Immunol.* 2001, **166**:7276–7281.

13-4 Fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento da alergia mediada por IgE

- Cookson, W.: **The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:978–988.
- Culley, F.J., Pollott, J., and Openshaw, P.J.: **Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood.** *J. Exp. Med.* 2002, **196**:1381–1386.
- Dunne, D.W., and Cooke, A.: **Opinion: a worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:420–426.
- Eder, W., and von Mutius, E.: **Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence?** *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004, **4**:113–117.
- Gilliland, F.D., Li, Y.F., Saxon, A., and Diaz-Sanchez, D.: **Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study.** *Lancet* 2004, **363**:119–125.
- Hershey, G.K., Friedrich, M.F., Esswein, L.A., Thomas, M.L., and Chatila, T.A.: **The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor.** *N. Engl. J. Med.* 1997, **337**:1720–1725.
- Lynch, N.R., Hagel, I., Perez, M., Di Prisco, M.C., Lopez, R., and Alvarez, N.: **Effect of antihelminthic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993, **92**:404–411.
- Matricardi, P.M., Rosmini, F., Ferrigno, L., Nisini, R., Rapisetta, M., Chionne, P., Stroffolini, T., Pasquini, P., and D'Amelio, R.: **Cross sectional retrospective**

- study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus.** *BMJ* 1997, **314**:999–1003.
- McIntire, J.J., Umetsu, S.E., Akbari, O., Potter, M., Kuchroo, V.K., Barsh, G.S., Freeman, G.J., Umetsu, D.T., and DeKruyff, R.H.: **Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:1109–1116.
- Mitsuyasu, H., Yanagihara, Y., Mao, X.Q., Gao, P.S., Arinobu, Y., Ihara, K., Takabayashi, A., Hara, T., Enomoto, T., Sasaki, S., *et al.*: **Cutting edge: dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis.** *J. Immunol.* 1999, **162**:1227–1231.
- Morahan, G., Huang, D., Wu, M., Holt, B.J., White, G.P., Kendall, G.E., Sly, P.D., and Holt, P.G.: **Association of IL12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children.** *Lancet* 2002, **360**:455–459.
- Palmer, L.J., Silverman, E.S., Weiss, S.T., and Drazen, J.M.: **Pharmacogenetics of asthma.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, **165**:861–866.
- Raitala, A., Karjalainen, J., Oja, S.S., Kosunen, T.U., and Hurme, M.: **Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity is lower in atopic than in non-atopic individuals and is enhanced by environmental factors protecting from atopy.** *Mol. Immunol.* 2006, **43**:1054–1056.
- Saxon, A., and Diaz-Sanchez, D.: **Air pollution and allergy: you are what you breathe.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:223–226.
- Shaheen, S.O., Aaby, P., Hall, A.J., Barker, D.J., Heyes, C.B., Shiell, A.W., and Goudiaby, A.: **Measles and atopy in Guinea-Bissau.** *Lancet* 1996, **347**:1792–1796.
- Shapiro, S.D., and Owen, C.A.: **ADAM-33 surfaces as an asthma gene.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **347**:936–938.
- Strachan, D.P.: **Hay fever, hygiene, and household size.** *BMJ* 1989, **299**:1259–1260.
- Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F., Jr., Thompson, R.A., and Weinstock, J.V.: **Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial.** *Gastroenterology* 2005, **128**:825–832.
- Umetsu, D.T., McIntire, J.J., Akbari, O., Macaubas, C., and DeKruyff, R.H.: **Asthma: an epidemic of dysregulated immunity.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:715–720.
- Van Eerdeewegh, P., Little, R.D., Dupuis, J., Del Mastro, R.G., Falls, K., Simon, J., Torrey, D., Pandit, S., McKenny, J., Braunschweiger, K., *et al.*: **Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness.** *Nature* 2002, **418**:426–430.
- von Mutius, E., Martinez, F.D., Fritzsche, C., Nicolai, T., Roell, G., and Thiemann, H.H.: **Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, **149**:358–364.
- Wills-Karp, M.: **Asthma genetics: not for the TIMid?** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:1095–1096.
- Wills-Karp, M., Santeliz, J., and Karp, C.L.: **The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis.** *Nat. Rev. Immunol.* 2001, **1**:69–75.
- 13-5 Celulas T reguladoras podem controlar a resposta alérgica**
- Akdis, M., Blaser, K., and Akdis, C.A.: **T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, **116**:961–968.
- Haddeland, U., Karstensen, A.B., Farkas, L., Bo, K.O., Pirhonen, J., Karlsson, M., Kvavik, W., Brandtzaeg, P., and Nakstad, B.: **Putative regulatory T cells are impaired in cord blood from neonates with hereditary allergy risk.** *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005, **16**:104–112.
- Hawrylowicz, C.M.: **Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation.** *J. Exp. Med.* 2005, **202**:1459–1463.
- Hayashi, T., Beck, L., Rossetto, C., Gong, X., Takikawa, O., Takabayashi, K., Broide, D.H., Carson, D.A., and Raz, E.: **Inhibition of experimental asthma by indoleamine 2,3-dioxygenase.** *J. Clin. Invest.* 2004, **114**:270–279.
- Kuipers, H., and Lambrecht, B.N.: **The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma.** *Curr. Opin. Immunol.* 2004, **16**:702–708.
- Lin, W., Truong, N., Grossman, W.J., Haribhai, D., Williams, C.B., Wang, J., Martin, M.G., and Chatila, T.A.: **Allergic dysregulation and hyperimmunoglobulinemia E in Foxp3 mutant mice.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, **116**:1106–1115.
- Mellor, A.L., and Munn, D.H.: **IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:762–774.
- 13-6 A maioria da IgE está ligada a células e ativa os mecanismos efetores do sistema imune por vias diferentes daquelas de outros isotipos de anticorpos**
- Conner, E.R., and Saini, S.S.: **The immunoglobulin E receptor: expression and regulation.** *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005, **5**:191–196.
- Gilfillan, A.M., and Tkaczyk, C.: **Integrated signalling pathways for mast-cell activation.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:218–230.
- Heyman, B.: **Regulation of antibody responses via antibodies, complement, and Fc receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:709–737.
- Kinet, J.P.: **The high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI): from physiology to pathology.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:931–972.
- Payet, M., and Conrad, D.H.: **IgE regulation in CD23 knockout and transgenic mice.** *Allergy* 1999, **54**:1125–1129.
- 13-7 Os mastócitos localizam-se nos tecidos e coordenam as reações alérgicas**
- Ali, K., Bilancio, A., Thomas, M., Pearce, W., Gilfillan, A.M., Tkaczyk, C., Kuehn, N., Gray, A., Giddings, J., Peskett, E., *et al.*: **Essential role for the p110 δ phosphoinositide 3-kinase in the allergic response.** *Nature* 2004, **431**:1007–1011.
- Austen, K.F.: **The Paul Kallos Memorial Lecture. From slow-reacting substance of anaphylaxis to leukotriene C4 synthase.** *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, **107**:19–24.
- Bingham, C.O., and Austen, K.F.: **Mast-cell responses in the development of asthma.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:S527–S534.
- Galli, S.J., Nakae, S., and Tsai, M.: **Mast cells in the development of adaptive immune responses.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:135–142.
- Gonzalez-Espinosa, C., Odom, S., Olivera, A., Hobson, J.P., Martinez, M.E., Oliveira-Dos-Santos, A., Barra, L., Spiegel, S., Penninger, J.M., and Rivera, J.: **Preferential signaling and induction of allergy-promoting lymphokines upon weak stimulation of the high affinity IgE receptor on mast cells.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:1453–1465.
- Luster, A.D., and Tager, A.M.: **T-cell trafficking in asthma: lipid mediators grease the way.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:711–724.
- Mekori, Y.A., and Metcalfe, D.D.: **Mast cell–T cell interactions.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, **104**:517–523.
- Oguma, T., Palmer, L.J., Birben, E., Sanna, L.A., Asano, K., and Lilly, C.M.: **Role of prostanoid DP receptor variants in susceptibility to asthma.** *N. Engl. J. Med.* 2004, **351**:1752–1763.
- Taube, C., Miyahara, N., Ott, V., Swanson, B., Takeda, K., Loader, J., Shultz, L.D., Tager, A.M., Luster, A.D., Dakhama, A., *et al.*: **The leukotriene B4 receptor (BLT1) is required for effector CD8+ T cell-mediated, mast cell-dependent airway hyperresponsiveness.** *J. Immunol.* 2006, **176**:3157–3164.
- Williams, C.M., and Galli, S.J.: **The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:847–859.
- 13-8 Os eosinófilos estão normalmente sob rígido controle para prevenir respostas tóxicas inadequadas**
- Bisset, L.R., and Schmid-Grendelmeier, P.: **Chemokines and their receptors in the pathogenesis of allergic asthma: progress and perspective.** *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005, **11**:35–42.
- Dombrowicz, D., and Capron, M.: **Eosinophils, allergy and parasites.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:716–720.
- Lukacs, N.W.: **Role of chemokines in the pathogenesis of asthma.** *Nat. Rev. Immunol.* 2001, **1**:108–116.
- Mattes, J., and Foster, P.S.: **Regulation of eosinophil migration and Th2 cell function by IL-5 and eotaxin.** *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2003, **2**:169–174.

- Robinson, D.S., Kay, A.B., and Wardlaw, A.J.: **Eosinophils.** *Clin. Allergy Immunol.* 2002, **16**:43–75.
- 13-9 Eosinófilos e basófilos causam inflamação e lesão tecidual nas reações alérgicas**
- Dvorak, A.M.: **Cell biology of the basophil.** *Int. Rev. Cytol.* 1998, **180**:87–236.
- Kay, A.B., Phipps, S., and Robinson, D.S.: **A role for eosinophils in airway remodelling in asthma.** *Trends Immunol.* 2004, **25**:477–482.
- MacGlashan, D., Jr., Gauvreau, G., and Schroeder, J.T.: **Basophils in airway disease.** *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2002, **2**:126–132.
- Odemuyiwa, S.O., Ghahary, A., Li, Y., Puttagunta, L., Lee, J.E., Musat-Marcu, S., and Moqbel, R.: **Cutting edge: human eosinophils regulate T cell subset selection through indoleamine 2,3-dioxygenase.** *J. Immunol.* 2004, **173**:5909–5913.
- Plager, D.A., Stuart, S., and Gleich, G.J.: **Human eosinophil granule major basic protein and its novel homolog.** *Allergy* 1998, **53**:33–40.
- Thomas, L.L.: **Basophil and eosinophil interactions in health and disease.** *Chem. Immunol.* 1995, **61**:186–207.
- 13-10 A reação alérgica pode ser dividida em respostas de fase imediata e tardia**
- Bentley, A.M., Kay, A.B., and Durham, S.R.: **Human late asthmatic reactions.** *Clin. Exp. Allergy* 1997, **27 Suppl 1**:71–86.
- Liu, M.C., Hubbard, W.C., Proud, D., Stealey, B.A., Galli, S.J., Kagey Sobotka, A., Bleecker, E.R., and Lichtenstein, L.M.: **Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics. Cellular, mediator, and permeability changes.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, **144**:51–58.
- Macfarlane, A.J., Kon, O.M., Smith, S.J., Zeibecoglou, K., Khan, L.N., Barata, L.T., McEuen, A.R., Buckley, M.G., Walls, A.F., Meng, Q., *et al.*: **Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and skin.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:99–107.
- Pearlman, D.S.: **Pathophysiology of the inflammatory response.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, **104**:S132–S137.
- Taube, C., Duez, C., Cui, Z.H., Takeda, K., Rha, Y.H., Park, J.W., Balhorn, A., Donaldson, D.D., Dakhama, A., and Gelfand, E.W.: **The role of IL-13 in established allergic airway disease.** *J. Immunol.* 2002, **169**:6482–6489.
- 13-11 Os efeitos clínicos das reações alérgicas variam de acordo com o local de ativação dos mastócitos**
- deShazo, R.D., and Kemp, S.F.: **Allergic reactions to drugs and biologic agents.** *JAMA* 1997, **278**:1895–1906.
- Dombrowicz, D., Flamand, V., Brigman, K.K., Koller, B.H., and Kinet, J.P.: **Abolition of anaphylaxis by targeted disruption of the high affinity immunoglobulin E receptor α chain gene.** *Cell* 1993, **75**:969–976.
- Fernandez, M., Warbrick, E.V., Blanca, M., and Coleman, J.W.: **Activation and hapten inhibition of mast cells sensitized with monoclonal IgE anti-penicillin antibodies: evidence for two-site recognition of the penicillin derived determinant.** *Eur. J. Immunol.* 1995, **25**:2486–2491.
- Finkelman, F.D., Rothenberg, M.E., Brandt, E.B., Morris, S.C., and Strait, R.T.: **Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, **115**:449–457; quiz 458.
- Kemp, S.F., Lockey, R.F., Wolf, B.L., and Lieberman, P.: **Anaphylaxis. A review of 266 cases.** *Arch. Intern. Med.* 1995, **155**:1749–1754.
- Oettgen, H.C., Martin, T.R., Wynshaw Boris, A., Deng, C., Drazen, J.M., and Leder, P.: **Active anaphylaxis in IgE-deficient mice.** *Nature* 1994, **370**:367–370.
- Padovan, E.: **T-cell response in penicillin allergy.** *Clin. Exp. Allergy* 1998, **28 Suppl 4**:33–36.
- Reisman, R.E.: **Insect stings.** *N. Engl. J. Med.* 1994, **331**:523–527.
- Schwartz, L.B.: **Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils.** *Novartis Found Symp.* 2004, **257**:65–74; discussion 74–69, 98–100, 276–185.
- Weltzien, H.U., and Padovan, E.: **Molecular features of penicillin allergy.** *J. Invest. Dermatol.* 1998, **110**:203–206.
- 13-12 A inalação de alérgenos está associada ao desenvolvimento de rinite e de asma**
- Bousquet, J., Jeffery, P.K., Busse, W.W., Johnson, M., and Vignola, A.M.: **Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, **161**:1720–1745.
- Boxall, C., Holgate, S.T., and Davies, D.E.: **The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma.** *Eur. Respir. J.* 2006, **27**:208–229.
- Busse, W.W., and Lemanske, R.F., Jr.: **Asthma.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**:350–362.
- Dakhama, A., Park, J.W., Taube, C., Joetham, A., Balhorn, A., Miyahara, N., Takeda, K., and Gelfand, E.W.: **The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL-13 production.** *J. Immunol.* 2005, **175**:1876–1883.
- Day, J.H., Ellis, A.K., Rafeiro, E., Ratz, J.D., and Briscoe, M.P.: **Experimental models for the evaluation of treatment of allergic rhinitis.** *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006, **96**:263–277; quiz 277–268, 315.
- Finotto, S., Neurath, M.F., Glickman, J.N., Qin, S., Lehr, H.A., Green, F.H., Ackerman, K., Haley, K., Galle, P.R., Szabo, S.J., *et al.*: **Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet.** *Science* 2002, **295**:336–338.
- Grunig, G., Warnock, M., Wakil, A.E., Venkayya, R., Brombacher, F., Rennick, D.M., Sheppard, D., Mohrs, M., Donaldson, D.D., Locksley, R.M., *et al.*: **Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma.** *Science* 1998, **282**:2261–2263.
- Haselden, B.M., Kay, A.B., and Larche, M.: **Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions.** *J. Exp. Med.* 1999, **189**:1885–1894.
- Kuperman, D.A., Huang, X., Koth, L.L., Chang, G.H., Dolganov, G.M., Zhu, Z., Elias, J.A., Sheppard, D., and Erle, D.J.: **Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma.** *Nat. Med.* 2002, **8**:885–889.
- Lee, N.A., Gelfand, E.W., and Lee, J.J.: **Pulmonary T cells and eosinophils: co-conspirators or independent triggers of allergic respiratory pathology?** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, **107**:945–957.
- Louahed, J., Toda, M., Jen, J., Hamid, Q., Renaud, J.C., Levitt, R.C., and Nicolaiades, N.C.: **Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways.** *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000, **22**:649–656.
- Platts-Mills, T.A.: **The role of allergens in allergic airway disease.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, **101**:S364–S366.
- Szabo, S.J., Sullivan, B.M., Stemmann, C., Satoskar, A.R., Sleckman, B.P., and Glimcher, L.H.: **Distinct effects of T-bet in TH1 lineage commitment and IFN- γ production in CD4 and CD8 T cells.** *Science* 2002, **295**:338–342.
- Wills-Karp, M.: **Interleukin-13 in asthma pathogenesis.** *Immunol. Rev.* 2004, **202**:175–190.
- Zureik, M., Neukirch, C., Leynaert, B., Liard, R., Bousquet, J., and Neukirch, F.: **Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey.** *BMJ* 2002, **325**:411–414.
- 13-13 A alergia cutânea se manifesta como urticária ou eczema crônico**
- Grattan, C.E.: **Autoimmune urticaria.** *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004, **24**:163–181.
- Howell, M.D., Gallo, R.L., Boguniewicz, M., Jones, J.F., Wong, C., Streib, J.E., and Leung, D.Y.: **Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus.** *Immunity* 2006, **24**:341–348.
- Simpson, E.L., and Hanifin, J.M.: **Atopic dermatitis.** *Med. Clin. North Am.* 2006, **90**:149–167.
- Tsutsui, H., Yoshimoto, T., Hayashi, N., Mizutani, H., and Nakanishi, K.: **Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models.** *Immunol. Rev.* 2004, **202**:115–138.

- Verhagen, J., Akdis, M., Traidl-Hoffmann, C., Schmid-Grendelmeier, P., Hijnen, D., Knol, E.F., Behrendt, H., Blaser, K., and Akdis, C.A.: **Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, **117**:176–183.
- 13-14 A alergia a alimentos pode causar sintomas limitados ao intestino e reações sistêmicas**
- Astwood, J.D., Leach, J.N., and Fuchs, R.L.: **Stability of food allergens to digestion *in vitro*.** *Nat. Biotechnol.* 1996, **14**:1269–1273.
- Ewan, P.W.: **Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations.** *BMJ* 1996, **312**:1074–1078.
- Lee, L.A., and Burks, A.W.: **Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies.** *Annu. Rev. Nutr.* 2006, **26**:539–565.
- 13-15 A doença celíaca é um modelo de imunopatologia antígeno-específica**
- Ciccocioppo, R., Di Sabatino, A., and Corazza, G.R.: **The immune recognition of gluten in celiac disease.** *Clin. Exp. Immunol.* 2005, **140**:408–416.
- Koning, F.: **Celiac disease: caught between a rock and a hard place.** *Gastroenterology* 2005, **129**:1294–1301.
- Shan, L., Molberg, O., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., Gray, G.M., Sollid, L.M., and Khosla, C.: **Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue.** *Science* 2002, **297**:2275–2279.
- Sollid, L.M.: **Celiac disease: dissecting a complex inflammatory disorder.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:647–655.
- 13-16 A alergia pode ser tratada pela inibição da produção de IgE ou das vias efetoras ativadas pela ligação cruzada da IgE da superfície celular**
- Adkinson, N.F., Jr., Eggleston, P.A., Eney, D., Goldstein, E.O., Schubert, K.C., Bacon, J.R., Hamilton, R.G., Weiss, M.E., Arshad, H., Meinert, C.L., et al.: **A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children.** *N. Engl. J. Med.* 1997, **336**:324–331.
- Ali, F.R., Kay, A.B., and Larche, M.: **The potential of peptide immunotherapy in allergy and asthma.** *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2002, **2**:151–158.
- Bertrand, C., and Geppetti, P.: **Tachykinin and kinin receptor antagonists: therapeutic perspectives in allergic airway disease.** *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, **17**:255–259.
- Bryan, S.A., O'Connor, B.J., Matti, S., Leckie, M.J., Kanabar, V., Khan, J., Warrington, S.J., Renzetti, L., Rames, A., Bock, J.A., et al.: **Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response.** *Lancet* 2000, **356**:2149–2153.
- Creticos, P.S., Reed, C.E., Norman, P.S., Khoury, J., Adkinson, N.F., Jr., Buncher, C.R., Busse, W.W., Bush, R.K., Gadde, J., Li, J.T., et al.: **Ragweed immunotherapy in adult asthma.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **334**:501–506.
- D'Amato, G.: **Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases.** *Eur. J. Pharmacol.* 2006, **533**:302–307.
- Kline, J.N.: **Effects of CpG DNA on Th1/Th2 balance in asthma.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **247**:211–225.
- Leckie, M.J., ten Brinke, A., Khan, J., Diamant, Z., O'Connor, B.J., Walls, C.M., Mathur, A.K., Cowley, H.C., Chung, K.F., Djukanovic, R., et al.: **Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response.** *Lancet* 2000, **356**:2144–2148.
- Oldfield, W.L., Larche, M., and Kay, A.B.: **Effect of T-cell peptides derived from Fel d 1 on allergic reactions and cytokine production in patients sensitive to cats: a randomised controlled trial.** *Lancet* 2002, **360**:47–53.
- Peters-Golden, M., and Henderson, W.R., Jr.: **The role of leukotrienes in allergic rhinitis.** *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005, **94**:609–618; quiz 618–620, 669.
- Roberts, G., C. Hurley, V. Turcanu, and Lack, G.: **Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, **117**:263–268.
- Sabroe, I., Peck, M.J., Van Keulen, B.J., Jorritsma, A., Simmons, G., Clapham, P.R., Williams, T.J., and Pease, J.E.: **A small molecule antagonist of chemokine receptors CCR1 and CCR3. Potent inhibition of eosinophil function and CCR3-mediated HIV-1 entry.** *J. Biol. Chem.* 2000, **275**:25985–25992.
- Verhagen, J., Taylor, A., Blaser, K., Akdis, M., and Akdis, C.A.: **T regulatory cells in allergen-specific immunotherapy.** *Int. Rev. Immunol.* 2005, **24**:533–548.
- Verhoef, A., Alexander, C., Kay, A.B., and Larche, M.: **T cell epitope immunotherapy induces a CD4⁺ T cell population with regulatory activity.** 2005, *PLoS Med.* 2:e78.
- Youn, C.J., Miller, M., Baek, K.J., Han, J.W., Nayar, J., Lee, S.Y., McElwain, K., McElwain, S., Raz, E., and Broide, D.H.: **Immunostimulatory DNA reverses established allergen-induced airway remodeling.** *J. Immunol.* 2004, **173**:7556–7564.
- Zhu, D., Kepley, C.L., Zhang, K., Terada, T., Yamada, T., and Saxon, A.: **A chimeric human–cat fusion protein blocks cat-induced allergy.** *Nat. Med.* 2005, **11**:446–449.
- 13-17 Antígenos inócuos podem causar reações de hipersensibilidade tipo II em indivíduos suscetíveis, ligando-se à superfície das células sanguíneas circulantes**
- Arndt, P.A., and Garratty, G.: **The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia.** *Semin Hematol.* 2005, **42**:137–144.
- Greinacher, A., Potzsch, B., Amiral, J., Dummel, V., Eichner, A., and Mueller Eckhardt, C.: **Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4–heparin complex as the major antigen.** *Thromb. Haemost.* 1994, **71**:247–251.
- Semple, J.W., and Freedman, J.: **Autoimmune pathogenesis and autoimmune hemolytic anemia.** *Semin. Hematol.* 2005, **42**:122–130.
- 13-18 A doença sistêmica causada pela formação de complexos imunes ocorre após a administração de grandes quantidades de antígenos pouco catabolizados**
- Bielory, L., Gascon, P., Lawley, T.J., Young, N.S., and Frank, M.M.: **Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine antithymocyte globulin for bone marrow failure.** *Medicine (Baltimore)* 1988, **67**:40–57.
- Davies, K.A., Mathieson, P., Winearls, C.G., Rees, A.J., and Walport, M.J.: **Serum sickness and acute renal failure after streptokinase therapy for myocardial infarction.** *Clin. Exp. Immunol.* 1990, **80**:83–88.
- Gamarra, R.M., McGraw, S.D., Drelichman, V.S., and Maas, L.C.: **Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab.** *J. Emerg. Med.* 2006, **30**:41–44.
- Lawley, T.J., Bielory, L., Gascon, P., Yancey, K.B., Young, N.S., and Frank, M.M.: **A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness.** *N. Engl. J. Med.* 1984, **311**:1407–1413.
- Schifferli, J.A., Ng, Y.C., and Peters, D.K.: **The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes.** *N. Engl. J. Med.* 1986, **315**:488–495.
- Schmidt, R.E., and Gessner, J.E.: **Fc receptors and their interaction with complement in autoimmunity.** *Immunol. Lett.* 2005, **100**:56–67.
- Skokowa, J., Ali, S.R., Felda, O., Kumar, V., Konrad, S., Shushakova, N., Schmidt, R.E., Piekorz, R.P., Nurnberg, B., Spicher, K., et al.: **Macrophages induce the inflammatory response in the pulmonary Arthus reaction through Gα₁₂ activation that controls C5aR and Fc receptor cooperation.** *J. Immunol.* 2005, **174**:3041–3050.
- Theofilopoulos, A.N., and Dixon, F.J.: **Immune complexes in human diseases: a review.** *Am. J. Pathol.* 1980, **100**:529–594.

13-19 As reações de hipersensibilidade tardia são mediadas por células T_H1 e células T CD8 citotóxicas

- Bernhagen, J., Bacher, M., Calandra, T., Metz, C.N., Doty, S.B., Donnelly, T., and Bucala, R.: **An essential role for macrophage migration inhibitory factor in the tuberculin delayed-type hypersensitivity reaction.** *J. Exp. Med.* 1996, **183**:277–282.
- Kalish, R.S., Wood, J.A., and LaPorte, A.: **Processing of urushiol (poison ivy) hapten by both endogenous and exogenous pathways for presentation to T cells *in vitro*.** *J. Clin. Invest.* 1994, **93**:2039–2047.
- Kimber, I., and Dearman, R.J.: **Allergic contact dermatitis: the cellular effectors.** *Contact Dermatitis* 2002, **46**:1–5.
- Larsen, C.G., Thomsen, M.K., Gesser, B., Thomsen, P.D., Deleuran, B.W., Nowak, J., Skodt, V., Thomsen, H.K., Deleuran, M., Thestrup Pedersen, K., *et al.*: **The delayed-type hypersensitivity reaction is dependent on IL-8. Inhibition of a tuberculin skin reaction by an anti-IL-8 monoclonal antibody.** *J. Immunol.* 1995, **155**:2151–2157.
- Mark, B.J., and Slavin, R.G.: **Allergic contact dermatitis.** *Med. Clin. North Am.* 2006, **90**:169–185.
- Muller, G., Saloga, J., Germann, T., Schuler, G., Knop, J., and Enk, A.H.: **IL-12 as mediator and adjuvant for the induction of contact sensitivity *in vivo*.** *J. Immunol.* 1995, **155**:4661–4668.
- Tsuji, R.F., Szczepanik, M., Kawikova, I., Paliwal, V., Campos, R.A., Itakura, A., Akahira-Azuma, M., Baumgarth, N., Herzenberg, L.A., and Askenase, P.W.: **B cell-dependent T cell responses: IgM antibodies are required to elicit contact sensitivity.** *J. Exp. Med.* 2002, **196**:1277–1290.
- Vollmer, J., Weltzien, H.U., and Moulon, C.: **TCR reactivity in human nickel allergy indicates contacts with complementarity-determining region 3 but excludes superantigen-like recognition.** *J. Immunol.* 1999, **163**:2723–2731.

13-20 Mutações nos reguladores moleculares da inflamação podem causar respostas inflamatórias de hipersensibilidade, resultando na “doença autoinflamatória”

- Chae, J.J., Komarow, H.D., Cheng, J., Wood, G., Raben, N., Liu, P.P., and Kastner, D.L.: **Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis.** *Mol. Cell* 2003, **11**:591–604.
- Delpuch, M., and Grateau, G.: **Genetically determined recurrent fevers.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:539–542.
- Drenth, J.P., and van der Meer, J.W.: **Hereditary periodic fever.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:1748–1757.
- Hoffman, H.M., Mueller, J.L., Broide, D.H., Wanderer, A.A., and Kolodner, R.D.: **Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome.** *Nat. Genet.* 2001, **29**:301–305.
- Houten, S.M., Frenkel, J., Rijkers, G.T., Wanders, R.J., Kuis, W., and Waterham, H.R.: **Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as**

a pathogenic factor in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2002, **11**:3115–3124.

INFEVERS [<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>].

- Inohara, N., Ogura, Y., and Nunez, G.: **Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2002, **5**:76–80.
- Kastner, D.L., O'Shea, J.J.: **A fever gene comes in from the cold.** *Nat. Genet.* 2001, **29**:241–242.
- McDermott, M.F., Aksentjevich, I., Galon, J., McDermott, E.M., Ogunkolade, B.W., Centola, M., Mansfield, E., Gadina, M., Karenko, L., Pettersson, T., *et al.*: **Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes.** *Cell* 1999, **97**:133–144.
- Stehlik, C., and Reed, J.C.: **The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation.** *J. Exp. Med.* 2004, **200**:551–558.
- Wise, C.A., Gillum, J.D., Seidman, C.E., Lindor, N.M., Veile, R., Bashiardes, S., and Lovett, M.: **Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder.** *Hum. Mol. Genet.* 2002, **11**:961–969.

13-21 A doença de Crohn é uma doença inflamatória relativamente comum com etiologia complexa

- Beutler, B.: **Autoimmunity and apoptosis: the Crohn's connection.** *Immunity* 2001, **15**:5–14.
- Bonen, D.K., Ogura, Y., Nicolae, D.L., Inohara, N., Saab, L., Tanabe, T., Chen, F.F., Foster, S.J., Duerr, R.H., Brant, S.R., *et al.*: **Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan.** *Gastroenterology* 2003, **124**:140–146.
- Hampe, J., Cuthbert, A., Croucher, P.J., Mirza, M.M., Mascheretti, S., Fisher, S., Frenzel, H., King, K., Hasselmeier, A., Macpherson, A.J., *et al.*: **Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations.** *Lancet* 2001, **357**:1925–1928.
- Hugot, J.P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cezard, J.P., Belaiche, J., Almer, S., Tysk, C., O'Morain, C.A., Gassull, M., *et al.*: **Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.** *Nature* 2001, **411**:599–603.
- Marks, D.J., Harbord, M.W., MacAllister, R., Rahman, F.Z., Young, J., Al-Lazikani, B., Lees, W., Novelli, M., Bloom, S., and Segal, A.W.: **Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation.** *Lancet* 2006, **367**:668–678.
- Wang, X., Kuivaniemi, H., Bonavita, G., Mutkus, L., Mau, U., Blau, E., Inohara, N., Nunez, G., Tromp, G., and Williams, C.J.: **CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes: a study of the original Blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy.** *Arthritis Rheum.* 2002, **46**:3041–3045.

Aprendemos no Capítulo 13 como as respostas imune adaptativas indesejadas podem ser induzidas por antígenos ambientais e como isso pode causar sérias doenças na forma de alergias e reações de hipersensibilidade. Neste capítulo, examinamos respostas indesejadas a duas categorias particularmente importantes de antígenos – aqueles expressos pelas células e pelos tecidos do corpo. As primeiras são respostas aos antígenos nos tecidos e células próprios. As respostas ao próprio são denominadas **autoimunidade**, que podem levar a **doenças autoimunes** caracterizadas por lesão tecidual. As segundas são as respostas a órgãos transplantados que levam à **rejeição do enxerto**.

O rearranjo gênico que ocorre durante o desenvolvimento dos linfócitos nos órgãos linfoides primários dá-se ao acaso e resulta inevitavelmente na geração de alguns linfócitos com afinidade por antígenos próprios. Estes são normalmente removidos do repertório ou retidos por uma variedade de mecanismos, muitos dos quais já foram apresentados no Capítulo 7. Esses geram um estado de **autotolerância** no qual o sistema imune de cada indivíduo não ataca os tecidos normais do corpo. A autoimunidade representa uma falha dos mecanismos de autotolerância. Primeiramente revistaremos os mecanismos que mantêm o repertório de linfócitos autotolerantes e veremos como esses mecanismos podem falhar. Logo discutiremos doenças autoimunes específicas que demonstram muitos mecanismos pelos quais a autoimunidade pode destruir o corpo. Também serão considerados os fatores genéticos e ambientais que predis põem ou induzem à autoimunidade. Na última parte do capítulo, discutiremos as respostas imunes adaptativas a antígenos estranhos que causam rejeição ao transplante.

A geração e a destruição da autotolerância

O desenvolvimento da autotolerância requer que o sistema imune esteja apto para distinguir linfócitos autorreativos de não-reativos, mas não há uma maneira direta de fazê-lo. Como vimos no Capítulo 7, o sistema imune faz uso de marcadores substitutos de “próprio” e “estranho” para identificar linfócitos potencialmente autorreativos. Apesar desses processos seletivos, alguns linfócitos autorreativos escapam à eliminação, deixam o timo, podendo, subsequentemente, serem ativados para desencadear a doença autoimune. Além disso, todos os linfócitos que tenham um mínimo grau de autorreatividade poderiam também provocar uma resposta imune a antígenos estranhos; portanto, mesmo se os linfócitos fracamente autorreativos fossem eliminados, o sistema imune seria prejudicado.

14-1 Uma função crucial do sistema autoimune é discriminar o que é próprio do que é estranho

Como vimos, o sistema imune possui potentes mecanismos efetores que são capazes de eliminar uma ampla variedade de patógenos. Inicialmente no estudo da imunidade, observou-se que esta, caso atuasse contra o hospedeiro, poderia causar graves lesões teciduais. O conceito de autoimunidade foi primeiramente apresentado no começo do Século XX por **Paul Ehrlich**, que o chamou de “*horror autotoxicus*”. As respostas autoimunes assemelham-se às respostas imunes normais contra patógenos, no sentido de que são especificamente ativadas por antígenos, sendo, porém, nesse caso, antígenos próprios ou **autoantígenos**, e levam à produção de células autorreativas efectoras e anticorpos, chamados de **autoanticorpos**, contra o antígeno próprio. Quando as reações contra antígenos próprios ocorrem e são reguladas de forma inapropriada, elas causam uma variedade de síndromes crônicas denominadas doenças autoimunes. Essas síndromes são bastante variadas em termos de gravidade, tecidos afetados e mecanismos efetores (Figura 14.1).

Com exceção da artrite reumatoide e da tireoidite, as doenças autoimunes são individualmente pouco comuns, porém coletivamente afetam em torno de 5% das populações dos países ocidentais. A sua relativa raridade indica que o sistema imune tem evoluído mecanismos múltiplos para prevenir o dano aos tecidos próprios. Possivelmente, o princípio mais fundamental a amparar esses mecanismos seja a discriminação do que é próprio e do que é estranho, porém essas diferenças não são fáceis de discriminar. As células B reconhecem o molde tridimensional de um epítopo, e esse pode ser indistinguível entre patógenos e humanos. De maneira similar, os pequenos peptídeos derivados de patógenos, por meio de processamento de antígenos, podem ser idênticos aos peptídeos do hospedeiro. Ainda assim, como um linfócito sabe o que é realmente “próprio” em nível molecular?

O primeiro mecanismo postulado para distinguir o que é próprio do que é estranho é de que o reconhecimento do antígeno pelo linfócito imaturo leva a um sinal negativo que causa a morte ou a sua inativação. Assim, acreditava-se que “próprio” compreendia as moléculas reconhecidas por um linfócito, logo após a expressão de seu receptor antigênico. De fato, esse parece ser um importante mecanismo de indução de autotolerância nos linfócitos que estão se desenvolvendo no timo e na medula óssea (ver Seções 7-20 e 7-21). A tolerância induzida a esse nível é conhecida como **tolerância central**. Os linfócitos recém-formados são especialmente sensíveis à inativação por fortes sinais por meio de seus receptores antigênicos, ao passo que os mesmos sinais ativariam um linfócito maduro.

Uma outra qualidade antigênica correlacionada ao que é próprio é uma concentração alta e constante. Muitas proteínas próprias são expressas por todas

Doença	Mecanismo da doença	Consequência
Doença de Graves	Autoanticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide	Hipertireoidismo: superprodução de hormônios da tireoide
Artrite reumatoide	Células T atacam antígenos da sinóvia da articulação	Inflamação e destruição das articulações, causando artrite
Tireoidite de Hashimoto	Autoanticorpos e células T autorreativas contra antígenos da tireoide	Destruição de tecidos da tireoide causando hipotireoidismo: subprodução de hormônios da tireoide
Diabetes tipo I (Diabetes melito insulino-dependente, IDDM)	Células T autorreativas contra antígenos das células pancreáticas presentes nas ilhotas	Destruição das células β pancreáticas levando à não-produção de insulina
Esclerose múltipla	Células T autorreativas contra antígenos do cérebro	Formação de placas escleróticas no cérebro com destruição das bainhas de mielina que envolvem os axônios na célula nervosa, levando à fraqueza muscular, à ataxia e a outros sintomas
Lúpus eritematoso sistêmico	Autoanticorpos e células T autorreativas contra DNA, cromatina, proteínas e antígenos de ribonucleoproteínas ubíquos	Glomerulonefrite, vasculite, eritema
Síndrome de Sjögren	Autoanticorpos e células T autorreativas contra antígenos de ribonucleoproteínas	Infiltração de linfócitos em glândulas exócrinas, levando a ressecamento dos olhos e/ou boca; outros órgãos podem estar envolvidos, levando à doença sistêmica

Figura 14.1 Algumas doenças autoimunes. As doenças listadas estão dentre as doenças mais comuns e serão exemplificadas nesta parte do capítulo. Uma lista mais completa e a discussão de doenças autoimunes é dada na parte posterior do capítulo.

as células do corpo ou são abundantes em tecidos conectivos. Essas proteínas podem fornecer fortes sinais aos linfócitos, e mesmo linfócitos maduros podem ser tolerantes a um antígeno, ou **tolerados**, por meio de sinais constantes e fortes por meio de seus receptores antigênicos. Em contraste, patógenos são introduzidos no sistema imune inesperadamente, e as concentrações de seus antígenos aumentam rápida e exponencialmente à medida que os patógenos se replicam nos estágios iniciais de uma infecção. Os linfócitos virgens são direcionados a responder, por meio de ativação, a tais aumentos repentinos nos sinais antígeno-receptor.

Um terceiro mecanismo para discriminar entre próprio e estranho baseia-se no sistema imune, que provê sinais cruciais para permitir a ativação da resposta imune adaptativa para a infecção (ver Capítulo 2). Na ausência da infecção, esses sinais não são gerados. Nessas circunstâncias, o encontro de um linfócito virgem com um antígeno próprio, especialmente quando a célula apresentadora de antígenos não apresenta as moléculas coestimulatórias. Esse mecanismo de tolerância é particularmente importante para antígenos que são encontrados fora do timo e na medula óssea. A tolerância induzida no repertório de linfócitos maduros, uma vez que as células saíram dos órgãos linfáticos centrais, é conhecida como **tolerância periférica**.

Assim, diversos sinais são utilizados pelo sistema imune para distinguir ligantes próprios de estranhos: o encontro com o ligante quando o linfócito ainda está imaturo, uma alta e constante concentração de ligante e a ligação do ligante na ausência de sinais coestimulatórios. Entretanto, todos esses mecanismos estão propensos a erro, pois nenhum deles distingue de fato um ligante próprio de outro que não o é em nível molecular. Portanto, o sistema imune possui vários mecanismos adicionais para controlar respostas autoimunes, caso essas ocorram.

14-2 Múltiplos mecanismos de tolerância previnem normalmente a autoimunidade

Os mecanismos que normalmente previnem a autoimunidade podem ser considerados como uma sucessão de etapas de controle. Cada etapa é parcialmente efetiva em prevenir respostas contra o próprio, e todas juntas agem de forma sinérgica para proporcionar uma eficiente proteção contra a autoimunidade, sem prejudicar a capacidade do sistema imune de responder efetivamente contra patógenos. Os mecanismos de tolerância central eliminam linfócitos autorreativos recém-formados. Em contraposição, linfócitos maduros autorreativos que não reconhecem fortemente o próprio nos órgãos linfoides primários – porque seus antígenos próprios não estão presentes aí, por exemplo – podem ser eliminados ou inativados na periferia. Os mecanismos principais de tolerância periférica são anergia (falta de resposta funcional), deleção (morte celular apoptótica) e supressão por células T regulatórias (T_{reg}) (Figura 14.2).

Em cada etapa de controle há um balanço entre prevenir a autoimunidade sem danificar a imunidade, e em combinação provém uma defesa total efetiva contra doenças autoimunes. É relativamente fácil achar falhas em um ou mais dos níveis de proteção, mesmo em indivíduos saudáveis. Portanto, a ativação dos linfócitos autorreativos não é necessariamente sinônimo de doença autoimune. De fato, um baixo nível de autorreatividade é fisiológico e crucial no funcionamento normal do sistema imune. Os autoantígenos ajudam a formar o repertório de linfócitos maduros, e a sobrevivência de células T e B virgens na periferia requer a contínua exposição a autoantígenos (ver Capítulo 7). A autoimunidade só se desenvolve se vários dos pontos de checagem são superados para desenvolver uma reação sustentada contra o próprio que inclua a geração de células e moléculas efetoras que destroem os tecidos. Embora os mecanismos pelos quais isso ocorre não são completamente conhecidos, acredita-se que a autoimunidade resulte de uma combinação de suscetibilidade genética, quebra dos mecanismos normais de tolerância central e fatores desencadeantes ambientais, como infecções (Figura 14.3).

Etapas de autotolerância		
Tipo de tolerância	Mecanismo	Local de ação
Tolerância central	Deleção Edição	Timo Medula óssea
Segregação de antígeno	Barreiras físicas ao acesso de antígenos próprios no sistema linfóide	Órgãos periféricos (p. ex.: tireoide, pâncreas)
Anergia periférica	Inativação celular por meio de um sinal fraco sem coestímulo	Tecido linfóide secundário
Células reguladoras	Supressão por citocinas, sinais intracelulares	Tecido linfóide secundário e locais de inflamação
Desvio de citocinas	Diferenciação a células T_H2 , limitando a secreção de citocinas inflamatórias	Tecido linfóide secundário e locais de inflamação
Exaustão clonal	Apoptose pós-ativação	Tecido linfóide secundário e locais de inflamação

Figura 14.2 A autotolerância depende de uma ação conjunta de uma variedade de mecanismos que operam em diferentes locais e etapas do desenvolvimento. A figura lista os diferentes modos pelos quais o sistema imune previne a ativação de uma lesão causada por linfócitos autorreativos, junto com o mecanismo específico e onde tal tolerância predominantemente ocorre.

14-3 Deleção central ou inativação de linfócitos recém-formados é o primeiro ponto de checagem da autotolerância

Os mecanismos de tolerância central, que removem linfócitos autorreativos fortes, são os primeiros e mais importantes pontos de checagem na autotolerância e são reproduzidos em detalhe no Capítulo 7. Sem eles, o sistema imune seria fortemente autorreativo, e a autoimunidade letal estaria, certamente, ocorrendo desde o nascimento. Diferentemente dos demais, que atuam tardiamente, os mecanismos de tolerância seriam suficientes para compensar a falha em remover linfócitos autorreativos durante o seu desenvolvimento primário. Na verdade, não há conhecimento de doenças autoimunes atribuídas a uma falha completa desses mecanismos básicos, apesar de algumas estarem associadas a uma falha parcial de tolerância central.

A autotolerância gerada nos órgãos centrais é efetiva, porém por muito tempo pensou-se que muitos autoantígenos não eram expressos no timo ou na medula óssea e que os mecanismos periferais seriam a única forma de gerar tolerância contra eles. Entretanto, está claro que muitos (mas não todos) antígenos periféricos tecido-específicos, como a insulina, são, expressos no timo por um conjunto de células do tipo dendríticas. Portanto, a autotolerância contra esses antígenos pode ser gerada de forma central. Como esses genes “periferais” são ativados ectopicamente no timo ainda não se sabe completamente, mas um importante indício foi caracterizado recentemente. Um fator de transcrição único, AIRE (regulador autoimune), seria responsável por ligar diversos genes “periféricos” no timo (ver Seção 7-20). O gene *AIRE* é defeituoso em pacientes com uma forma rara de autoimunidade herdada – a **APECED (poliendocrinopatia autoimune – candidíase – distrofia ectodérmica)** – que leva à destruição de múltiplos tecidos endócrinos, incluindo as ilhotas pancreáticas produtoras de insulina. Essa doença é também conhecida como síndrome poliglandular autoimune (APS-1). Experimentos com camundongos nos quais o gene *AIRE* foi eliminado resultaram em uma síndrome similar, embora não parecem ser suscetíveis a infecções causadas por fungos como a candidíase. O mais importante é que esses animais não mais expressam muitos dos genes “periféricos” no timo. Isso associa a proteína AIRE à expressão desses genes no timo, assim como sugere que uma incapacidade de expressá-los leva à doença autoimune (Figura 14.4). A autoimunidade que acompanha a deficiência em AIRE leva tempo para ser desenvolvida e nem sempre afeta todos os potenciais órgãos-alvo. Tão importante como enfatizar a importância da tolerância central, a doença demonstra que também outras etapas do controle de tolerância têm um papel importante.

14-4 Linfócitos que se ligam a antígenos próprios com uma afinidade relativamente baixa em geral os ignoram, mas, em alguns casos, tornam-se ativados

Alguns linfócitos com uma afinidade relativamente baixa por antígenos próprios não respondem a eles, fogem aos mecanismos de tolerância e simplesmente permanecem “ignorantes” ao que é próprio (ver Seção 7-6). Entretanto, tais células ignorantes, mas latentemente autorreativas podem ser recrutadas na resposta autoimune se o estímulo é forte o suficiente. Um desses estímulos pode ser na infecção. Células T virgens com baixa afinidade por um antígeno próprio ubíquo podem ser ativadas se encontrarem uma célula dendrítica ativada expressando aquele antígeno e altos níveis de sinais coestimulatórios como resultado da presença de infecção.

Uma situação em particular onde linfócitos ignorantes podem ser ativados é quando seus autoantígenos são também ligantes para receptores semelhantes ao Toll (TLRs). Esses receptores são, em geral, considerados simplesmente como aqueles específicos para padrões moleculares associados a patógenos (ver Seção 2-7), mas mesmo esses padrões não são exclusivos para patógenos e podem ser encontrados entre moléculas próprias. Um exemplo são as sequências CpG não-metiladas

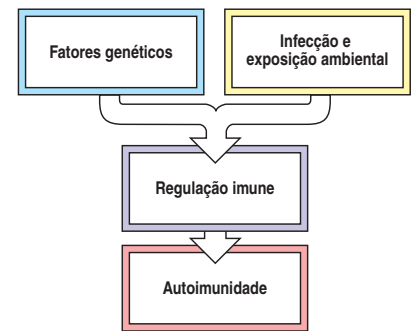


Figura 14.3 Requisitos para o desenvolvimento da doença autoimune. Em indivíduos geneticamente predispostos, a autoimunidade pode ser desencadeada como resultado de uma falha nos mecanismos de tolerância intrínsecos e/ou fatores ambientais, como infecção.

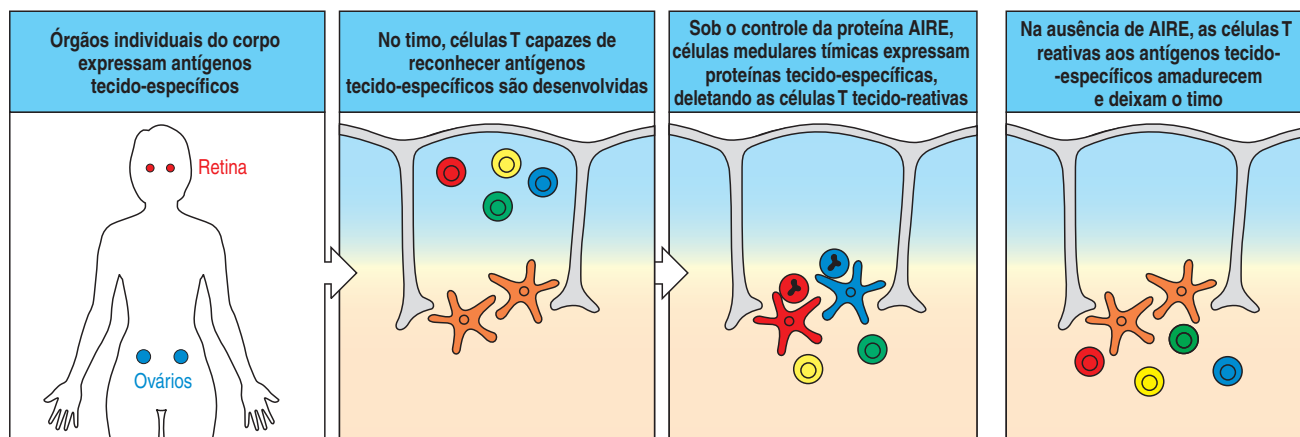


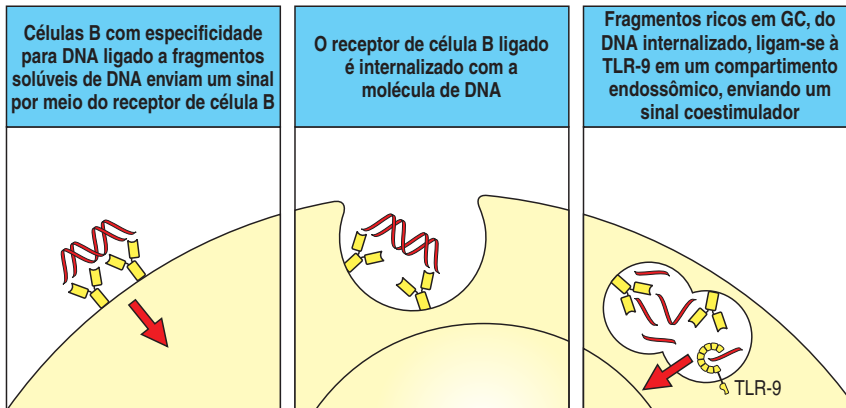
Figura 14.4 O gene “regulador autoimune” AIRE promove a expressão de alguns antígenos teciduais em células medulares tímicas, causando a deleção de timócitos imaturos que podem reagir a esses antígenos. Apesar de o timo expressar muitos genes e, assim, proteínas próprias, comuns a todas as células, não está claro como antígenos que são específicos a tecidos especializados, como a retina ou o ovário (primeiro quadro), ganham acesso ao timo para promover a seleção negativa de timócitos autorreativos imaturos. Foi recentemente descoberto que um gene chamado *AIRE* promove a expressão de muitas proteínas teciduais em células medulares tímicas. Alguns

timócitos em desenvolvimento serão capazes de reconhecer esses antígenos teciduais (segundo quadro). Peptídeos dessas proteínas são apresentados a timócitos em desenvolvimento e sofrem seleção negativa no timo (terceiro quadro), causando a deleção dessas células. Na ausência de *AIRE*, tal deleção não ocorre, e, em vez disso, os timócitos autorreativos amadurecem e podem ser exportados para a periferia (quarto quadro), onde podem causar doença autoimune. Além disso, indivíduos e camundongos que falham em expressar *AIRE* desenvolvem uma síndrome chamada APECED, ou políndocrinopatia autoimune – candidíase – distrofia ectodérmica.

no DNA que são reconhecidas por TLR-9. CpG não-metiladas são muito mais comuns em DNA bacteriano do que em DNA de mamíferos, mas estão particularmente enriquecidas em células apoptóticas. Entretanto, quando há extensa morte celular, em conjunto com uma eliminação inadequada de fragmentos apoptóticos (possivelmente como resultado de uma infecção), as células B específicas para componentes de cromatina podem internalizar essas sequências CpG por meio do seu receptor. As sequências CpG encontram, então, intracelularmente, o TLR-9, gerando um sinal ativador que, junto com o sinal do receptor da célula B, ativa a célula B anticromatina anteriormente ignorante (Figura 14.5). As células B ativadas dessa forma poderão produzir anticorpos anticromatina e também podem agir como células apresentadoras de antígenos para células T autorreativas. Os complexos ribonucleoproteicos contendo RNA rico em uridina também têm demonstrado a ativação de células B virgens por meio da união do RNA pelo TLR-7 ou TLR-8. Os autoanticorpos contra DNA, proteínas da cromatina e ribonucleoproteínas são produzidas na doença autoimune lúpus eritematoso sistêmico (LES), e esse pode ser um dos mecanismos pelos quais células B autorreativas são estimuladas a produzi-los. Esses achados desafiam o conceito de que os receptores semelhantes ao Toll são totalmente confiáveis para distinguir o próprio do estranho; o papel proposto na autoimunidade tem sido chamado de “Hipótese Toll”.

Outro mecanismo pelo qual linfócitos ignorantes podem ser induzidos à ação é a alteração da disponibilidade ou da forma de um antígeno próprio. Alguns antígenos são normalmente intracelulares e não são encontrados por linfócitos; no entanto, podem ser liberados em caso de morte tecidual massiva ou inflamação. Isso, por sua vez, pode levar à ativação de células T e B ignorantes e resultar em autoimunidade. Isso pode ser observado em alguns casos após o infarto do miocárdio, quando uma resposta autoimune é detectável poucos dias depois da liberação de antígenos cardíacos. Tais reações são tipicamente transitórias e param quando os autoantígenos são removidos; entretanto, quando os mecanismos de remoção são inadequados ou geneticamente deficientes, essas reações podem continuar, causando, assim, doença clínica autoimune.

Alguns autoantígenos são apresentados em grande quantidade, mas estão, geralmente, em uma forma não-imunogênica. A IgG é um bom exemplo, pois existe em



grandes quantidades no sangue e em outros fluidos extracelulares. Células B específicas para a região constante da IgG não são geralmente ativadas, pois a IgG é monomérica e não pode ligar-se de forma cruzada ao receptor da célula B. Entretanto, quando complexos imunes são formados após uma grave infecção ou imunização, uma quantidade suficiente de IgG em sua forma multivalente pode se tornar disponível para estimular, de outra maneira, essas células B ignorantes a realizarem uma resposta. O autoanticorpo que elas produzem é conhecido como **fator reumatoide**, pois está geralmente presente na artrite reumatoide. Essa resposta tem uma meia-vida curta, desde que os complexos imunes sejam rapidamente eliminados.

Uma situação única ocorre em órgãos linfoides periféricos quando células B ativas sofrem hipermutação somática nos centros germinativos (ver Seção 9-7). Isso poderia resultar em algumas células B tornando-se autorreativas ou aumentando sua afinidade por um antígeno próprio (Figura 14.6). Assim como os linfócitos ignorantes discutidos, tais células B autorreativas teriam desviado todos os outros mecanismos de tolerância, estariam agora ativadas e seriam uma fonte de autoanticorpos patogênicos. Entretanto, parece haver um mecanismo para controlar o centro germinativo de células B que adquiriram afinidade pelo que é próprio. Nesse caso, o antígeno próprio provavelmente está presente no centro germinativo, enquanto um patógeno é menos provável que esteja. Então, se uma célula B autorreativa hipermutada encontra uma forte ligação cruzada de seu receptor de célula B no centro germinal, ela preferencialmente sofre apoptose, em vez de proliferar.

14-5 Antígenos em sítios imunologicamente privilegiados não induzem ataque imune, mas podem servir como alvo

Enxertos teciduais colocados em alguns locais do corpo não desencadeiam resposta imune. Por exemplo, o cérebro e a câmara anterior do olho são locais nos quais tecidos podem ser enxertados sem induzir rejeição. Tais localizações são chamadas de **sítios imunologicamente privilegiados** (Figura 14.7). Primeiramente, acreditou-se que o privilégio imunológico surgira por meio da falha de antígenos em deixar os sítios privilegiados e induzir resposta imune. Entretanto, estudos subsequentes têm demonstrado que os antígenos deixam os sítios imunologicamente privilegiados e interagem com células T. Porém, em vez de desencadear uma resposta imune destrutiva, eles induzem tolerância ou uma resposta que não é destrutiva para o tecido.

Os sítios imunologicamente privilegiados são particulares em três formas. Primeiro, a comunicação entre o sítio privilegiado e o corpo é atípica, pois, nesses locais, o líquido extracelular não passa através dos linfáticos convencionais, embora proteínas localizadas nesses sítios saiam desses e possam exercer efeitos imunológicos. Os sítios privilegiados são geralmente rodeados por barreiras teciduais que excluem os linfócitos virgens. O cérebro é protegido pela barreira hematoencefá-

Figura 14.5 Antígenos próprios que são reconhecidos por receptores semelhantes ao Toll podem ativar células B autorreativas através da coestimulação. O receptor TLR-9 promove a ativação de células B específicas para DNA, um autoanticorpo comum na doença lúpus eritematoso sistêmico (LES) (ver Figura 14.1). Apesar de células B com forte afinidade para DNA serem eliminadas na medula óssea, algumas das células B DNA-específicas com baixa afinidade escapam e persistem na periferia, não sendo normalmente ativadas. Sob algumas condições e em indivíduos geneticamente suscetíveis, a concentração de DNA pode aumentar, levando à ligação de receptores de células B suficientes para iniciar a ativação dessas células B. As células B sinalizam por meio de seus receptores (quadro à esquerda), mas também carregam o DNA (quadro central) e o entregam a um compartimento endossômico (quadro à direita). Nesse compartimento, o DNA tem acesso a TLR-9, que reconhece DNA rico em sequências CpG não-metiladas. Tais sequências ricas em CpG são muito mais comuns no DNA procarioto do que no eucarioto, e normalmente isso permite à TLR-9 distinguir patógenos do que é "próprio". O DNA em células mamíferas apoptóticas é enriquecido em CpG não-metiladas; entretanto, a célula B DNA-específica concentra DNA próprio suficiente no compartimento endossômico. Isso proveria ligante suficiente para ativar TLR-9, potencializando a ativação da célula B DNA-específica e levando à produção de autoanticorpos contra o DNA.

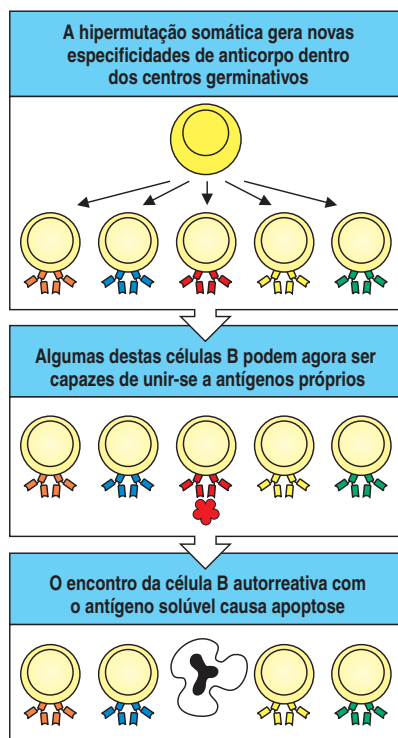


Figura 14.6 Eliminação de células B autorreativas nos centros germinativos. Durante a hipermutação somática nos centros germinativos (quadro superior), células B com receptores de célula B autorreativa podem aumentar. A ligação desses receptores por auto-

antígenos solúveis (quadro central) induz a apoptose da célula B autorreativa por meio da sinalização do receptor antígeno de célula B na ausência de células T auxiliares (quadro inferior).

lica. Segundo, fatores solúveis, presumivelmente citocinas, que afetam o curso de uma resposta imune, são produzidos em sítios privilegiados e os deixam em conjunto com antígenos. A citocina anti-inflamatória transformadora do fator de crescimento (TGF)- β parece ser particularmente importante nessa consideração: antígenos misturados com TGF- β parecem induzir respostas de células T que não danificam tecidos, tais como respostas anti-inflamatórias T_H2 , em preferência a respostas T_H1 . Terceiro, a expressão do ligante Fas por tecidos de sítios imunologicamente privilegiados pode proporcionar um nível adicional de proteção, induzindo a apoptose de linfócitos que expressem Fas e entrem nesses sítios. Esse último mecanismo de proteção não é completamente entendido, pois, ao que parece, sob algumas circunstâncias, a expressão do ligante Fas pelos tecidos pode disparar uma resposta inflamatória por neutrofilia.

Paradoxalmente, os antígenos sequestrados em sítios imunologicamente privilegiados são, por várias vezes, alvo do ataque autoimune; por exemplo, autoantígenos cerebrais, como a proteína básica da mielina, são o alvo na doença **esclerose múltipla** – uma doença crônica inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central (ver Figura 14.1). Portanto, está claro que a tolerância normalmente atribuída a esse antígeno não pode ser atribuível à deleção clonal de células T autorreativas. Na condição de encefalite experimental autoimune (EAE), o modelo experimental de esclerose múltipla, os camundongos tornam-se doentes somente quando são deliberadamente imunizados com proteína básica mielina, que causa uma grave infiltração cerebral com células T_H1 específicas.

Isso demonstra que, no mínimo, alguns dos antígenos expressos em sítios imunologicamente privilegiados não induzem tolerância nem ativação em circunstâncias normais; porém, se os linfócitos autorreativos são ativados em outro lugar, esses autoantígenos podem tornar-se alvo para o ataque autoimune. Parece plausível que as células T específicas para antígenos sequestrados em sítios imunologicamente privilegiados permaneçam em um estado de ignorância imunológica. Evidências adicionais para isso vêm da doença ocular **oftalmia simpática** (Figura 14.8). Se um olho é lesionado por meio de uma pancada ou outro tipo de trauma, uma resposta autoimune contra as proteínas do olho pode ocorrer, apesar de isso raramente acontecer. Uma vez induzida a resposta, esta frequentemente ataca ambos os olhos. A imunossupressão – e, raramente, a remoção de um olho lesionado, a fonte do antígeno – é necessária para preservar a visão em um olho sadio.

Não é surpresa o fato de que células T efetoras podem entrar em sítios imunologicamente privilegiados: esses sítios podem-se tornar infectados, e as células efetoras devem ser hábeis a entrar nesses sítios durante a infecção. Como aprendemos no Capítulo 10, as células T efetoras entram na maioria dos tecidos após infecção, porém o acúmulo de células é verificado somente quando o antígeno é reconhecido no local, disparando a produção de citocinas que alteram as barreiras teciduais.

Sítios imunologicamente privilegiados
Cérebro
Olhos
Testículos
Útero (feto)
Bolsa jugal do hamster

Figura 14.7 Alguns locais do corpo são imunologicamente privilegiados. O tecido enxertado nesses locais permanece, muitas vezes, indefinidamente; e antígenos inseridos nesses sítios não estimulam respostas imunes destrutivas.

14-6 Células T autorreativas que expressam citocinas particulares podem ser não-patogênicas ou suprimir linfócitos patogênicos

Verificamos no Capítulo 8 que, durante o curso de respostas imunes normais, as células T CD4 podem sofrer diferenciação em vários tipos de células, T_H1 e T_H2 . As células T_H1 e T_H2 secretam diferentes citocinas (interferon (IFN)- γ e fator de necrose tumoral (TNF)- α para T_H1 , e interleucina (IL)-4, IL-5, IL-10 e IL-13 para T_H2) e causam diferentes efeitos em células apresentadoras de antígenos, em células B e na eliminação

de patógenos. Um paradigma similar é verificado na autoimunidade. Em particular, certas doenças mediadas por células T, como **diabetes melito tipo I** (também conhecida como **diabetes melito insulino-dependente - IDDM**) (ver Figura 14.1) e esclerose múltipla, parecem depender de células T_H1 . Inversamente, no LES, a geração de autoanticorpos pode requerer ambas as células T_H1 e T_H2 . Em modelos de diabetes murino, quando citocinas foram infundidas para influenciar a diferenciação de células T ou quando camundongos nocauteados predispostos à diferenciação de células T_H2 foram estudados, o desenvolvimento do diabetes foi inibido. Em alguns casos, células T específicas potencialmente patogênicas para componentes de células-ilhas, que estão expressando citocinas T_H2 , em vez de T_H1 , são, na verdade, supressoras de doenças causadas por células T_H1 da mesma especificidade. As tentativas para controlar doenças humanas autoimunes pela mudança do perfil de citocinas de T_H1 para T_H2 , um procedimento denominado **modulação imune**, não têm sido provadas com sucesso. Outra porção importante de células T CD4, as células T reguladoras, podem formar a base para a prevenção natural da doença autoimunidade.

14-7 As respostas autoimunes podem ser controladas em várias etapas por células T reguladoras

Células autorreativas que escaparam aos mecanismos de indução da tolerância ainda podem ser reguladas para que não causem doença clínica. Essa regulação ocorre de duas maneiras: a primeira é extrínseca, por meio de células T reguladoras específicas que exercem efeitos em células T ativadas, assim como em células apresentadoras de antígenos. A segunda é intrínseca e relaciona-se aos limites no tamanho e na duração das respostas imunes que são programados nas próprias células. Primeiramente, discutiremos as células reguladoras que foram introduzidas no Capítulo 8.

A tolerância devido a linfócitos reguladores distingue esta de outras formas de autotolerância pelo fato de que as células reguladoras T têm o potencial de suprimir linfócitos autorreativos que reconhecem antígenos diferentes daqueles reconhecidos pelas células T regulatórias. Esse tipo de tolerância é, algumas vezes, conhecido como **tolerância reguladora**, **supressão imune dominante** ou **tolerância infecciosa**. Um aspecto-chave da tolerância reguladora dominante é que células reguladoras podem suprimir linfócitos autorreativos que reconhecem uma variedade de diferentes antígenos próprios, desde que os antígenos estejam todos no mesmo tecido ou sejam expressos pela mesma célula apresentadora de

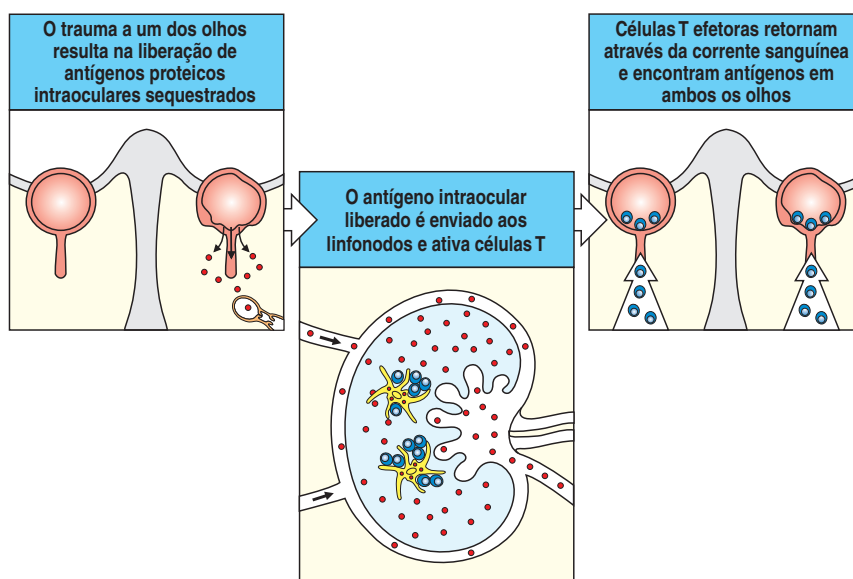


Figura 14.8 A lesão em um sítio imunologicamente privilegiado pode induzir uma resposta autoimune. Na doença oftálmica simpática, o trauma a um dos olhos libera os antígenos oculares sequestrados dentro de tecidos vizinhos, fazendo com que esses se tornem acessíveis às células T. As células T efetoras que são estimuladas atacam o olho lesionado e também infiltram e atacam o olho saudável. Assim, apesar de os antígenos sequestrados não induzirem sozinhos uma resposta, se essa for induzida de alguma outra forma, eles poderão servir como alvo de ataque.

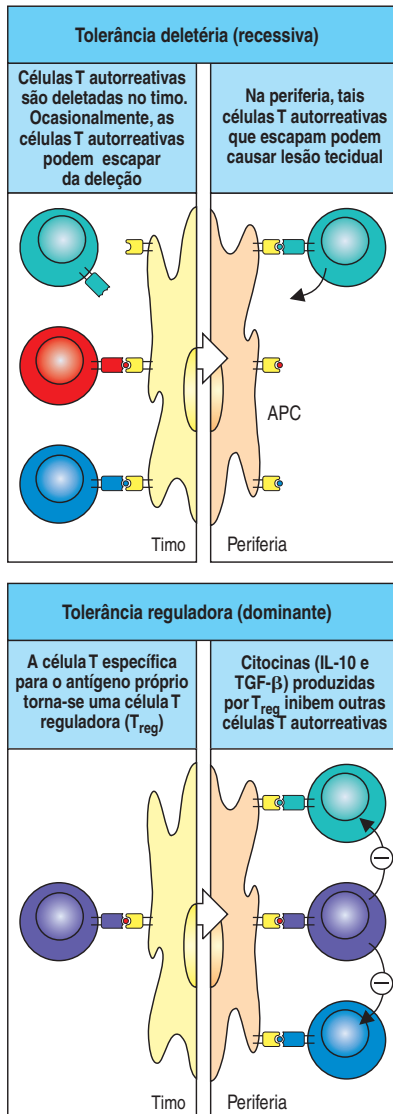


Figura 14.9 A tolerância recessiva ocorre quando células T autorreativas são deletadas, enquanto uma forma dominante de tolerância mediada por células T reguladoras pode inibir múltiplas células T autorreativas que reconhecem o mesmo tecido. Como discutido previamente, um dos principais mecanismos de autotolerância resulta na deleção de células T autorreativas no timo por células dendríticas tímicas que expressam antígenos próprios (quadro superior à esquerda). Entretanto, algumas células autorreativas podem não ser deletadas, pois o autoantígeno não está disponível na célula sofrendo a deleção (quadro superior à esquerda, célula em azul claro). Tais células T podem causar lesão na periferia se encontrarem seus antígenos próprios em uma célula apresentadora de antígeno (APC) (quadro superior, à

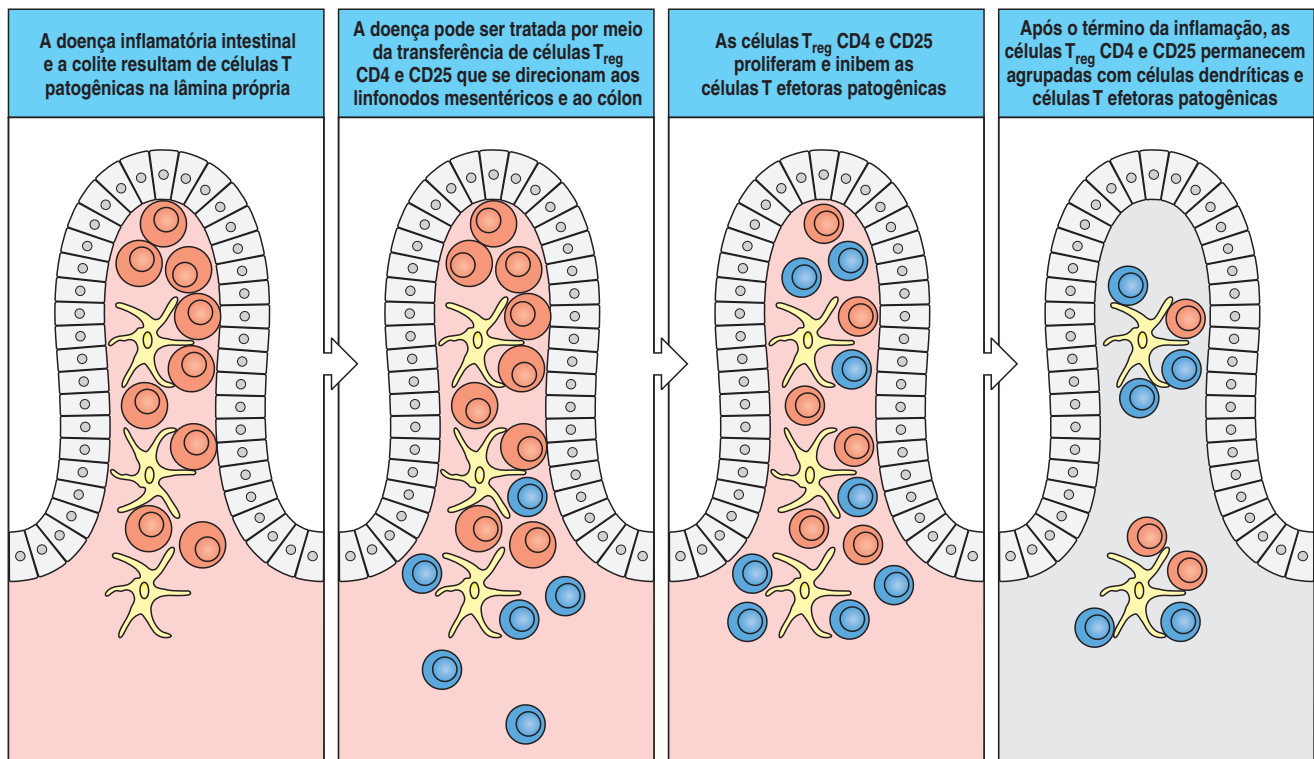
direita) e tornam-se ativas (quadro superior, à direita). Um mecanismo que suprime essa autorreatividade potencialmente nociva é conhecido como tolerância reguladora (quadros inferiores). Essa é mediada por células T reguladoras especializadas (T_{reg}), as quais se desenvolvem no timo em resposta a um estímulo fraco, por antígenos próprios, que não é suficiente para causar deleção, porém é mais do que necessário à seleção positiva simples (quadro inferior, à esquerda). Essas células migram para a periferia, onde, caso encontrem seus antígenos próprios (quadro inferior, à direita), secretarão citocinas inibidoras, tais como IL-10 e TGF-β, que inibem todas as células T autorreativas vizinhas, independentemente de sua especificidade antígenoica. Essa é uma forma dominante de tolerância, na qual uma única célula pode regular muitas outras.

antígeno (ver Figura 14.9). Acredita-se que as células T reguladoras possam ser células T moderadamente autorreativas e, quando ativadas pelos antígenos próprios, não se diferenciam a células que podem iniciar uma resposta; em vez disso, diferenciam-se em poderosas células supressoras que podem inibir outras células T autorreativas que reconhecem antígenos no mesmo tecido. Além disso, muitos pesquisadores acreditam que células T reguladoras poderiam ter um potencial terapêutico para o tratamento de doenças autoimunes se essas células pudessem ser isoladas e infundidas em pacientes.

Um dos mais bem caracterizados tipos de células T reguladoras expressa o CD4 e CD25 (cadeia α do receptor de IL-2) na sua superfície (ver Seção 8-20). Em camundongos, foi demonstrado que essas células têm um papel protetor em diversas síndromes autoimunes, incluindo a inflamação do cólon (colite), o diabetes, o EAE e o LES. O modelo proposto para a cura da colite autoimune em camundongos pelas células T reguladoras CD4 CD25 é mostrado na Figura 14.10. Experimentos em modelos murinos dessas doenças mostram como as células T reguladoras CD4 e CD25 suprimem a doença quando transferidas *in vivo* e como a depleção dessas células exacerba ou causa a doença. Além disso, foi demonstrado que essas células T reguladoras previnem ou amenizam outras síndromes imunopatológicas, como a doença enxerto-*versus*-hospedeiro e a rejeição de enxerto, que serão descritas neste capítulo.

A importância das células T reguladoras tem sido demonstrado em várias doenças humanas autoimunes. Por exemplo, em pacientes com esclerose múltipla ou com síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (uma condição rara na qual duas ou mais doenças autoimunes ocorrem simultaneamente), a atividade supressora das células T_{reg} CD4 CD25 é defeituosa, embora seja normal em números. Uma situação diferente ocorre em pacientes com artrite reumatoide. As células T_{reg} CD4 CD25 periféricas desses pacientes foram eficazes na supressão da proliferação das células efetoras do paciente *in vitro*, mas não suprimiram a secreção de citocinas inflamatórias, incluindo TNF-α e IFN-γ, pelas próprias células. Portanto, há crescente evidência que suporta a noção de que as células T reguladoras têm normalmente um papel importante na prevenção da autoimunidade, e que a autoimunidade pode ser acompanhada por uma variedade de defeitos funcionais nessas células.

As células T CD4 e CD25 não são o único tipo de células reguladoras que têm sido encontrados. As células CD25 negativas incluem também as células T_H3 encontradas no sistema imune de mucosa (ver Seção 11-13) e as T_R1 caracterizadas *in vitro* (ver Seção 8-20). As células T_H3 do sistema imune das mucosas parecem funcionar suprimindo ou controlando o sistema imune das mucosas, as quais formam barreiras contra o carregado mundo das bactérias. As células T_R1 podem ser geradas *in vitro* após a estimulação de IL-10, e um tipo similar de célula T reguladora dependente de IL-10 pode estar presente nas mucosas, mas ainda não foi identificada. A ausência de T_H3 está associada à doença autoimune no intestino, sendo que células T_R1 podem suprimir a doença inflamatória intestinal em camundon-



gos. A administração oral de grandes quantidades de antígeno próprio a animais induz a assim chamada tolerância oral (ver Seção 11-13) e pode, algumas vezes, levar à falta de resposta quando ele é administrado por outras vias, prevenindo a doença autoimune. A indução de tolerância oral leva à geração ou à expansão de células T_H3, as quais poderiam ter um papel nesse mecanismo.

Quase qualquer tipo de linfócito tem demonstrado uma atividade reguladora em alguma circunstância. Mesmo as células B podem regular experimentalmente síndromes autoimunes induzidas, incluindo artrite induzida por colágeno (AIC) e EAE em camundongos. Essa atividade reguladora é provavelmente mediada em uma forma similar àquela das células reguladoras T CD4, com secreção de citocinas que inibem a proliferação de células T e a diferenciação de células T_H1 como evento de maior importância. As células dendríticas imaturas induzem a diferenciação de células T reguladoras, que contribuem para a manutenção da tolerância na ausência da infecção.

Além da regulação extrínseca das células T e B autorreativas pelas células reguladoras, os linfócitos têm limites intrínsecos para a proliferação e a sobrevivência que ajudam a restringir as respostas autoimunes, assim como também as respostas imunes normais (ver Seção 10-12). Isso é ilustrado pelos efeitos nas mutações nas vias que controlam a apoptose, como a rota Bcl-2 ou a rota Fas (ver Seção 6-25), que levam à autoimunidade espontânea, como poderemos verificar neste capítulo. Esse tipo de autoimunidade indica que células autorreativas são normalmente geradas e, então, controladas por apoptose. Isso é evidentemente um importante mecanismo para a tolerância tanto para as células T quanto para as células B.

Resumo

A discriminação entre o que é próprio e o que é estranho não é perfeita parcialmente devido a sua natureza indireta e parcialmente em virtude da pressão seletiva de evolução para descobrir o equilíbrio adequado entre evitar a doença autoimune e preservar a competência imune. Assim, linfócitos autorreativos sempre existem no repertório imune natural, mas muitas vezes não são ativados. Na doença auto-

Figura 14.10 Células T reguladoras CD4 e CD25 inibem a colite por meio de sua migração ao cólon e a linfonodos mesentéricos, onde irão interagir com células dendríticas e células T efetoras. Células T virgens que contêm alguns clones autorreativos (primeiro quadro, células cor-de-rosa) causam colite quando transferidas a camundongos deficientes em células T (primeiro quadro, células maiores em cor-de-rosa). A população virgem não tem células T_{reg} CD4 e CD25, mas caso essas sejam também transferidas em conjunto com as células T virgens (segundo quadro, as células T_{reg} estão em azul), a colite é bloqueada. O mecanismo de bloqueio inclui a migração de células T_{reg} a linfonodos mesentéricos (não mostrado) e, por último, à lâmina própria do cólon. As células T_{reg} proliferam e secretam citocinas reguladoras (terceiro quadro), incluindo IL-10, que é essencial, e interagem com ambas as células dendríticas e células T autorreativas, reduzindo a ativação (indicado por células em rosa de tamanho menor) e a inflamação. Uma vez que a inflamação tenha se instalado, as células T reguladoras permanecem na lâmina própria (quarto quadro). (Com base em figura de F. Powrie.)

imune, por uma variedade de razões, essas células se tornam ativadas por meio de autoantígenos específicos. No caso de a ativação persistir, essa leva à geração de funções efetoras idênticas àsquelas desencadeadas em resposta a patógenos: essas funções efetoras causam a doença. O sistema imune possui uma extraordinária coleção de mecanismos que trabalham em conjunto para prevenir a doença autoimune (Figura 14-2). Essa ação coletiva tem a vantagem de que cada etapa não precisa atuar perfeitamente nem ser aplicada a todas as possíveis células autorreativas. As etapas de autotolerância iniciam durante o desenvolvimento de linfócitos, quando as células T autorreativas no timo e de células B na medula óssea são deletadas. Mecanismos de tolerância periférica, como anergia periférica e deleção, existem para complementar os mecanismos de tolerância central para antígenos que não são expressos nos órgãos linfoides centrais. Linfócitos fracamente autorreativos não são removidos nessa etapa. Estender mecanismos de tolerância recessivos, como deleção, às células fracamente autorreativas imporá uma grande limitação no repertório imune, resultando em respostas imunes prejudicadas a patógenos. Em vez disso, as células fracamente autorreativas seriam suprimidas quando ativadas por mecanismos que incluem as células T reguladoras e a modulação imune – diferenciação de células T para expressar citocinas T_H2 não-inflamatórias. Um dos principais tipos de célula reguladora expressa CD4 e CD25 – e, em sua ausência, ocorre uma grave autoimunidade. Ainda não está claro o que ativa as células T reguladoras, porém parece que as células CD4 e CD25 são autorreativas, apesar de não serem patogênicas. Células T reguladoras podem inibir uma variedade de linfócitos autorreativos, sempre que as células reguladoras tenham como alvo autoantígenos localizados na mesma proximidade de autoantígenos aos quais linfócitos autorreativos respondem. Isso permite que as células reguladoras encontrem e suprimam sítios de inflamação autoimune. Um mecanismo final que controla a autoimunidade é a tendência natural de respostas imunes serem limitadas em relação ao que é próprio: existem programas intrínsecos em linfócitos ativados que os predis põem à apoptose. Linfócitos ativados também adquirem sensibilidade a sinais externos indutores de apoptose, como aqueles mediados pelo sistema Fas.

Doenças autoimunes e mecanismos de patogênese

Descreveremos algumas das síndromes autoimunes mais comuns e as maneiras pelas quais a perda de autotolerância e a expansão de linfócitos autoreativos levam a dano tecidual. Esses mecanismos de patogênese assemelham-se em grande parte àqueles usados para alvejar patógenos invasores. A lesão por autoanticorpos, mediada por meio dos sistemas do complemento e do receptor Fc, tem um importante papel em algumas doenças, como o LES. De maneira similar, células T citotóxicas direcionadas para tecidos próprios os destroem, assim como destruiriam células infectadas por vírus; essa é uma forma pela qual células β pancreáticas são destruídas no diabetes. Entretanto, proteínas próprias não são facilmente eliminadas, com raras exceções, como as células das ilhotas pancreáticas, forma de que a resposta continue. Alguns mecanismos de patogênese são únicos para a autoimunidade, como anticorpos contra receptores em superfícies celulares que afetam a função da célula, como ocorre na *miastenia gravis*, assim como em reações de hipersensibilidade. Nesta parte do capítulo, discutiremos os mecanismos patogênicos em algumas síndromes clínicas de doenças autoimunes.

14-8 Respostas imunes adaptativas específicas a antígenos próprios podem causar doença autoimune

Em determinadas linhagens de animais experimentais geneticamente suscetíveis, a doença autoimune pode ser induzida artificialmente pela injeção de tecidos

“próprios” de um animal geneticamente idêntico, misturados com fortes adjuvantes contendo bactérias (ver Apêndice I, Seção A-4). Isso demonstra, diretamente, que a autoimunidade pode ser provocada pela indução de uma resposta imune adaptativa específica a antígenos próprios. Esses desenhos experimentais demonstram a importância da ativação de outros componentes do sistema imune, primariamente células dendríticas, pelas bactérias presentes no adjuvante. Existem inconvenientes no uso de modelos animais para o estudo da autoimunidade. Em humanos e animais geneticamente predispostos à autoimunidade, a autoimunidade, em geral, aumenta espontaneamente; isto é, não temos conhecimento de quais os eventos que iniciam a resposta imune contra o que é próprio, levando à doença autoimune. Por meio do estudo de padrões de autoanticorpos e dos tecidos particularmente afetados, tem sido possível identificar antígenos próprios que são alvos de doença autoimune, apesar de que, mesmo nesses casos, é difícil dizer que a resposta imune foi desencadeada em resposta a esses mesmos antígenos. Em modelos animais e, em menor escala, em humanos, tem sido possível, algumas vezes, identificar proteínas próprias que estimulam células T autorreativas.

Algumas doenças autoimunes podem ser induzidas por agentes infecciosos que expressam epítomos similares aos antígenos próprios e que podem levar à sensibilização do paciente contra esse tecido. Existe, porém, evidência de modelos de autoimunidade em animais de que muitas doenças autoimunes são causadas pela desregulação interna do sistema imune sem a participação aparente de agentes infecciosos.

14-9 As doenças autoimunes podem ser classificadas em grupos que são tipicamente órgão-específicos ou sistêmicos

A classificação de doenças é uma ciência incerta, especialmente na ausência de uma compreensão precisa dos mecanismos causadores da doença. Isso é bem ilustrado pela dificuldade em classificar as doenças autoimunes. Da perspectiva clínica, é útil distinguir dois padrões principais de doença autoimune: as doenças nas quais a expressão da autoimunidade é restrita a órgãos específicos do corpo, conhecidas como doenças autoimunes “órgão-específicas”; e aquelas em que muitos tecidos do corpo são afetados, as doenças autoimunes “sistêmicas”. As doenças autoimunes sistêmicas afetam múltiplos órgãos e tem uma tendência a se tornarem crônicas, pois os autoantígenos não podem ser totalmente removidos do corpo. Algumas doenças autoimunes parecem ser dominadas por uma via efetora, autoanticorpos ou células T autorreativas ativadas. Porém, ambas as duas vias geralmente contribuem para o mecanismo patogênico total da doença autoimune.

Em doenças órgão-específicas, os autoantígenos de um ou poucos órgãos são alvo, e a doença é, portanto, limitada a esses órgãos. Exemplos de doenças órgão-específicas são a **tireoidite de Hashimoto** e a **doença de Graves**, as quais predominantemente afetam a glândula da tireoide, e o diabetes melito tipo I (IDDM), a qual é causada pelo ataque imune das células β pancreáticas produtoras de insulina. Exemplos de doenças autoimunes sistêmicas são o LES e a síndrome primária de Sjögren, em que diferentes tecidos, como pele, rins e cérebro, podem se encontrar afetados (Figura 14.11).

Os autoantígenos reconhecidos nessas duas categorias de doença são também, respectivamente, órgão-específicos e sistêmicos. Assim, a doença de Graves é caracterizada pela produção de anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), que é específico para a glândula tireoide; a tireoidite de Hashimoto, por anticorpos contra a peroxidase da tireoide, e a IDDM, por anticorpos anti-insulina. Em contraste, o LES é caracterizado pela presença de anticorpos contra antígenos que são ubíquos e abundantes em todas as células do corpo, como anticorpos anticromatina e anticorpos contra proteínas da maquinaria de processamento do pré-mRNA – complexo spliceossoma.

Doenças autoimunes órgão-específicas
Diabetes melito tipo I
Síndrome de Goodpasture
Esclerose múltipla
Doença de Graves Tireoidite de Hashimoto Anemia perniciosa autoimune Doença autoimune de Addison Vitiligo Miastenia gravis
Doenças autoimunes sistêmicas
Artrite reumatoide
Escleroderma
Lúpus eritematoso sistêmico Síndrome primária de Sjögren Polimiosite

Figura 14.11 Algumas doenças autoimunes comuns, classificadas de acordo com sua natureza “órgão-específica” ou “sistêmica”. Doenças que tendem a ocorrer juntas estão agrupadas em quadros. A agregação é definida como mais de uma doença afetando um único paciente ou diferentes membros de uma família. Nem todas as doenças autoimunes podem ser classificadas de acordo com esse sistema. Por exemplo, a anemia hemolítica autoimune pode ocorrer sozinha ou em associação ao lúpus eritematoso sistêmico.

É provável que as doenças órgão-específicas e sistêmicas tenham etiologias diferentes, o que fornece uma base biológica para a sua divisão em duas amplas categorias. Evidências para a validade dessa classificação também vêm da observação de que diferentes doenças autoimunes se agrupam entre indivíduos e entre famílias. As doenças autoimunes órgão-específicas ocorrem, frequentemente, em muitas combinações; por exemplo, a doença autoimune da tireoide e a doença autoimune despigmentadora vitiligo são normalmente encontradas na mesma pessoa. Da mesma forma, o LES e a síndrome de Sjögren podem coexistir em um indivíduo ou entre diferentes membros de uma família.

Esses agrupamentos de doenças autoimunes ajudam a elaborar uma classificação mais útil, em subtipos diferentes, em que cada um pode ter um mecanismo diferente. Uma classificação de doenças autoimunes com base em agrupamentos é apresentada na Figura 14.11. Entretanto, podemos verificar que a separação das doenças estritamente com base no critério órgão-específico/sistêmico não se mantém completamente. Nem todas as doenças autoimunes podem ser classificadas dessa forma. Por exemplo, a anemia hemolítica autoimune, no qual as hemácias são destruídas, ocorre, algumas vezes, como uma entidade solitária e poderia ser classificada como uma doença órgão-específica. Em outras circunstâncias, ela pode ocorrer em conjunto com o LES, como parte de uma doença autoimune sistêmica.

14-10 Múltiplos aspectos do sistema imune são tipicamente recrutados na doença autoimune

Tem havido um grande interesse por parte dos imunologistas em desvendar quais partes do sistema imune são importantes para causar a doença nas diversas síndromes autoimunes, já que pode ser útil para entender como a doença é causada e como ela é mantida, tendo como objetivo final a descoberta de terapias efetivas. Na *miastenia gravis*, por exemplo, anticorpos parecem ter um papel principal em causar os sintomas da doença. Anticorpos produzidos contra o receptor de acetilcolina bloqueiam sua função no nível da junção neuromuscular, resultando em uma síndrome de fraqueza muscular. Em outras condições autoimunes, os anticorpos em forma de complexos imunes são depositados em tecidos e causam dano aos tecidos como resultado da ativação do complemento e ligação dos receptores Fc nas células inflamatórias.

Doenças autoimunes relativamente comuns onde as células T efetoras parecem ter o maior papel destrutivo incluem o diabetes melito tipo I e a esclerose múltipla. Nessas doenças, células T específicas para complexos peptídeos próprios:MHC causam inflamação local pela ativação de macrófagos ou pelo dano direto às células presentes nos tecidos, e os tecidos afetados são fortemente infiltrados por linfócitos T e macrófagos ativados.

Quando a doença pode ser transmitida de um indivíduo doente para um saudável por meio da transferência de autoanticorpos e/ou células T autorreativas, isso prova que a doença é de natureza autoimune e também prova a participação do

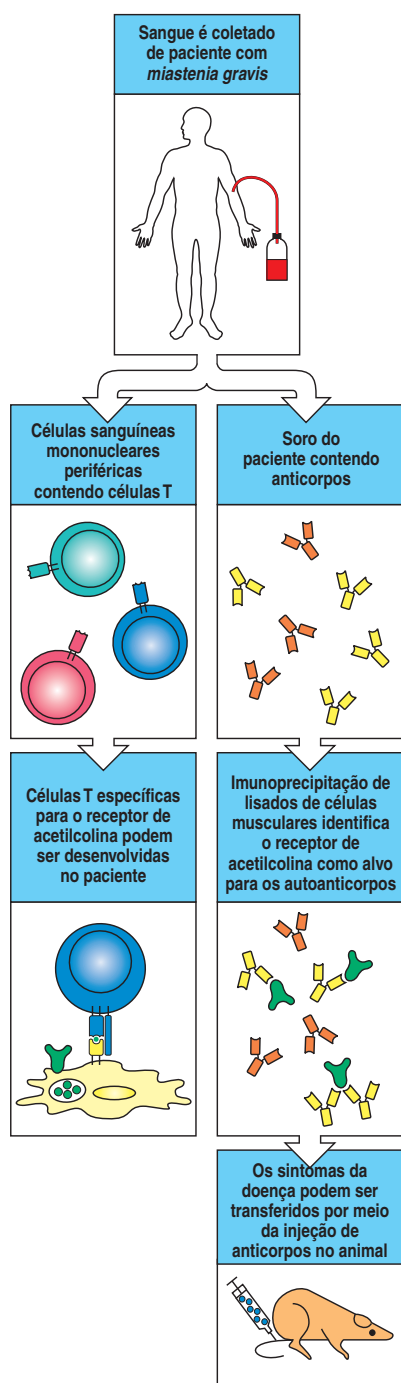


Figura 14.12 Identificação de autoanticorpos que podem transferir doença em pacientes com *miastenia gravis*. Autoanticorpos do soro de pacientes portadores de *miastenia gravis* imunoprecipitam o receptor de acetilcolina a partir de lisados de células musculares esqueléticas (quadros à direita). Em virtude de esses autoanticorpos poderem se ligar ao receptor de acetilcolina tanto de murinos quanto de humanos, eles podem transferir doença quando injetados em camundongos (último quadro). Esse experimento demonstra que os anticorpos são patogênicos. En-

tretanto, para serem capazes de produzir anticorpos, os mesmos pacientes também deveriam ter células T CD4 que respondessem a um peptídeo derivado do receptor de acetilcolina. Para detectá-los, células T de pacientes com *miastenia gravis* são isoladas e expandidas na presença do receptor de acetilcolina em conjunto com células apresentadoras de antígeno do tipo de MHC correto (quadros à esquerda). Células T específicas para epítopos do receptor de acetilcolina são estimuladas a proliferar e podem, então, ser detectadas.

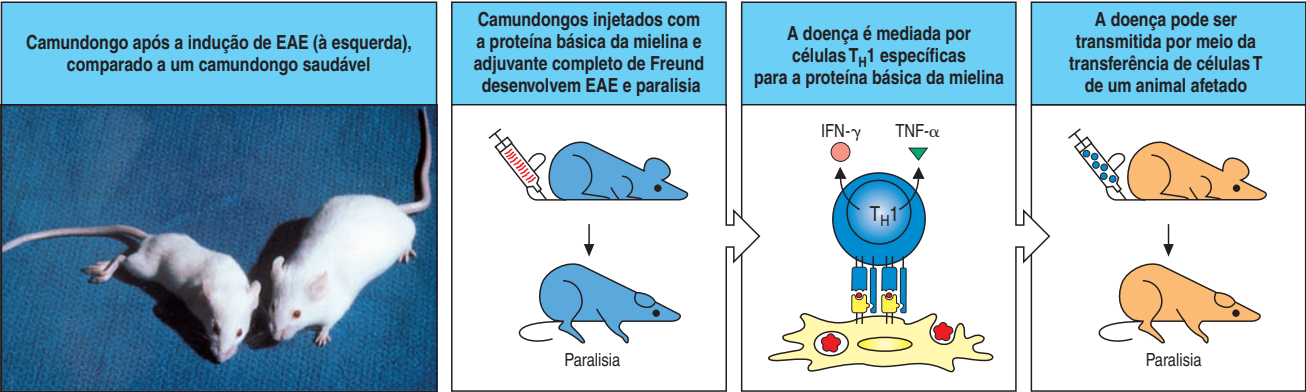


Figura 14.13 Células T específicas para a proteína básica da mielina controlam a inflamação do cérebro na encefalomielite autoimune experimental (EAE). Essa doença é produzida em animais experimentais por meio da injeção de isolado de medula espinal homogeneizado com adjuvante completo de Freund. A EAE ocorre devido a uma reação inflamatória no cérebro, que causa uma paralisia progressiva, que inicialmente afeta a cauda e as patas traseiras (como mostrado no camundongo à esquerda na fotografia, comparado ao camundongo saudável à direita), antes de progredir para a paralisia das patas dianteiras e morte eventual. Um dos autoantígenos identificados no homogeneizado de medula espinal é a

proteína básica da mielina (MBP). A imunização com MBP isolada com adjuvante completo de Freund também pode causar esses sintomas. A inflamação do cérebro e a paralisia são mediadas por células T_H1 e T_H17 específicas para MBP. Células T_H1 MBP-específicas podem transferir os sintomas de EAE a receptores virgens, desde que esses receptores portem o alelo MHC correto. Nesse sistema, então, é possível identificar o complexo peptídeo:MHC reconhecido pelos clones T_H1 que transferiram a doença. Outros componentes purificados da bainha de mielina também podem induzir os sintomas de EAE, de maneira que há mais de um antígeno nessa doença.

material transferido no processo patológico. Na *miastenia gravis*, o soro de pacientes afetados pode transmitir sintomas similares da doença aos animais receptores, provando o papel patogênico dos autoanticorpos contra acetilcolina (Figura 14.12). De maneira similar, no modelo animal experimental de EAE, as células T isoladas de animais afetados podem transmitir a doença a animais saudáveis (Figura 14.13).

A gravidez é um experimento da natureza que pode demonstrar um papel dos anticorpos na causa da doença. Anticorpos IgG, mas não células T, podem atravessar a barreira placentária (ver Seção 9-15). Para algumas doenças autoimunes (Figura 14.14), a transmissão de autoanticorpos através da placenta leva à doença no feto ou neonato (Figura 14.15). Isso fornece evidências de como os autoanticorpos, em humanos, são responsáveis por alguns dos sintomas de autoimunidade. Os sintomas de doença no recém-nascido desaparecem rapidamente, já que os anticorpos maternos são catabolizados; porém, em alguns casos, os anticorpos

Doenças autoimunes transferidas através da placenta ao bebê recém-nascido		
Doença	Autoanticorpo	Sintoma
<i>Miastenia gravis</i>	Antirreceptor de acetilcolina	Fraqueza muscular
Doença de Graves	Antirreceptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH)	Hipertireoidismo
Púrpura trombocitopênica	Anticorpos antiplaquetas	Hematomas e hemorragia
Exantema de lúpus neonatal e/ou bloqueio cardíaco congênito	Anticorpos anti-Ro Anticorpos anti-La	Exantema fotossensível e/ou bradicardia
Pênfigo vulgar	Antidesmogleína-3	Exantema bolhoso

Figura 14.14 Algumas doenças autoimunes que podem ser transferidas através da placenta por autoanticorpos IgG patogênicos. Essas doenças, na maioria das vezes, são causadas por autoanticorpos contra moléculas de superfície celular ou da matriz tecidual. Isso sugere que um importante fator, que determina se um autoanticorpo que atravessa a placenta causa doença no feto ou no bebê recém-nascido, é a acessibilidade do antígeno ao autoanticorpo. O bloqueio cardíaco congênito autoimune é causado pela fibrose do tecido condutor cardíaco em desenvolvimento, que expressa antígeno Ro em abundância. A proteína Ro é um constituinte de uma pequena ribonucleoproteína citoplasmática intracelular. Ainda não é conhecido se essa é expressa nas células da superfície do tecido condutor cardíaco para atuar como um alvo para a lesão autoimune tecidual. Porém, de alguma forma, a ligação ao autoanticorpo leva a um dano tecidual e resulta na diminuição do ritmo cardíaco (bradicardia).

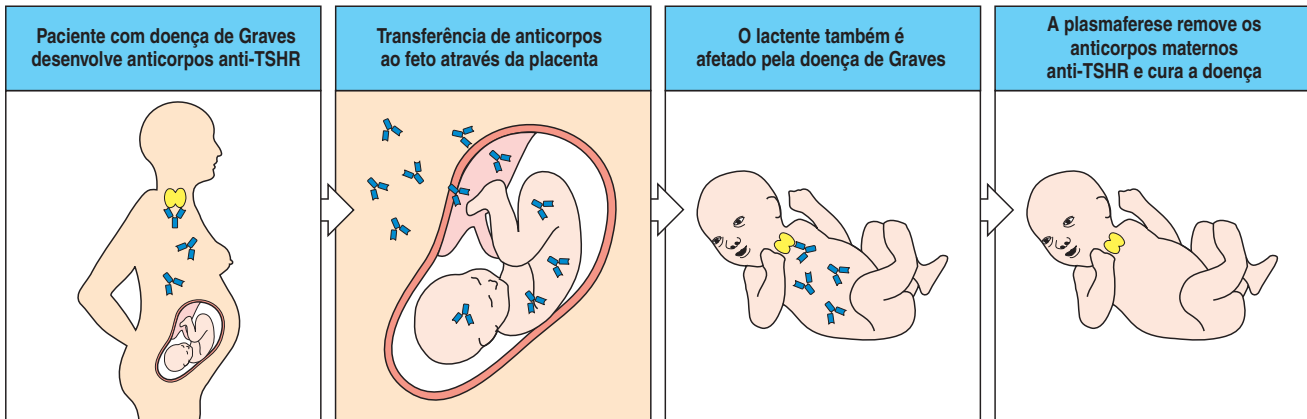


Figura 14.15 Doenças autoimunes mediadas por anticorpos podem surgir em crianças cujas mães são afetadas, como consequência da transferência de anticorpos através da placenta. Na mulher grávida, anticorpos IgG atravessam a placenta e acumulam-se no feto antes do nascimento (ver Figura 9.22). Recém-nascidos cujas mães são portadoras de doença autoimune mediada por IgG frequentemente mostram sintomas similares àqueles da mãe nas primeiras semanas

de vida. Felizmente, há poucas lesões duradouras quando os sintomas desaparecem junto com os anticorpos maternos. Na doença de Graves, os sintomas são causados por anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSHR). Crianças cujas mães desenvolvem anticorpos tireoide-estimulantes nascem com hipertireoidismo, mas podem ser curadas por meio de transfusão com plasma normal (plasmaférese), removendo, assim, os anticorpos maternos.

causam danos crônicos a órgãos antes de serem removidos, como lesões no tecido condutivo no coração de bebês cujas mães são portadoras de LES ou síndrome de Sjögren. A remoção dos anticorpos pode ser acelerada por meio de transfusão sanguínea total ou plasma (plasmaférese), apesar dessa não ter justificativa clínica no caso de dano permanente já ter ocorrido, como no caso de bloqueio cardíaco congênito.

Apesar de as doenças descritas serem exemplos claros de que uma função efetora particular, uma vez estabelecida, pode causar a doença, a ideia de que a maioria das doenças autoimunes é mediada somente por uma única via efetora do sistema imune é uma simplificação. De maior aceitação é a consideração de que as respostas autoimunes, assim como as respostas imunes a patógenos, necessitam do sistema imune integrado, recrutando células T, B e células dendríticas para a iniciação e o reconhecimento. De forma similar, no modelo murino diabético não-obeso (NOD) de diabetes tipo I, por exemplo, uma doença geralmente caracterizada por ser mediada por células T, as células B são necessárias para o início da doença. Nesse caso, as células B estão atuando, provavelmente, como células apresentadoras de antígenos essenciais às células T, apesar de os detalhes ainda não estarem claros. Uma seleção de doenças autoimunes, mostrando qual parte do sistema imune contribui para a patogênese, é mostrada na Figura 14.16.

Figura 14.16 As doenças autoimunes envolvem todos os membros da resposta imune. Apesar de algumas doenças autoimunes terem sido, tradicionalmente, relacionadas à mediação por células B ou T, é comum considerar que, tipicamente, todos os aspectos do sistema imune exercem um papel. Para quatro importantes doenças imunes, a figura lista os papéis de células T, células B e anticorpos. Em algumas doenças, como o lúpus eritematoso sistêmico, as células T podem exercer múltiplos papéis, tais como auxiliar células B a produzirem autoanticorpos e diretamente promoverem lesão tecidual, enquanto as células B podem exercer dois papéis: apresentar autoantígenos a células T estimuladas e secretar autoanticorpos patogênicos.

As doenças autoimunes envolvem todos os aspectos da resposta imune			
Doença	Células T	Células B	Anticorpos
Lúpus eritematoso sistêmico	Auxílio patogênico aos anticorpos	Apresentam antígenos às células T	Patogênicas
Diabetes	Patogênicas	Apresentam antígenos às células T	Presente, porém o papel não está claro
<i>Myasthenia gravis</i>	Auxílio aos anticorpos	Secreção de anticorpos	Patogênicas
Esclerose múltipla	Patogênicas	Apresentam antígenos às células T	Presente, porém o papel não está claro

14-11 A doença autoimune crônica pode desenvolver-se devido à retroalimentação positiva da inflamação, à incapacidade de eliminar dos antígenos próprios e ao aumento da resposta autoimune

Quando as respostas imunes normais são recrutadas para destruir um patógeno, o resultado típico é a eliminação do invasor externo, após a qual a resposta imune cessa, deixando somente um grande número de linfócitos de memória (ver Capítulo 10). Entretanto, na autoimunidade, o antígeno próprio pode não ser facilmente eliminado, pois está em excesso ou é ubíquo, como no caso do autoantígeno do LES, a cromatina. Assim, um mecanismo muito importante para limitar a extensão de uma resposta imune não pode se aplicar a doenças autoimunes. Em vez disso, doenças autoimunes tendem a evoluir para um estado crônico (Figura 14.17). Não há cura para as doenças autoimunes uma vez que estão estabelecidas, a não ser nos casos de transplante de medula óssea (ver Seção 14-35), no qual ocorre o restabelecimento do sistema imune a partir de novas células precursoras. Assim mesmo, esse pode não ser um caminho de sucesso para a cura da doença.

Em geral, as doenças autoimunes estão caracterizadas pela etapa de ativação inicial com o comprometimento de uns poucos autoantígenos, seguidos por uma etapa crônica. A presença constante de autoantígenos leva à inflamação crônica. Isso, por sua vez, leva à liberação de mais autoantígenos como resultado da lesão tecidual, quebrando uma importante barreira para a autoimunidade, conhecida como “sequestro”, pela qual muitos autoantígenos são normalmente mantidos à parte do sistema imune. Isso também leva à atração de células efetoras não-específicas, como macrófagos e neutrófilos, que respondem à liberação de citocinas e quimiocinas ao sítio do dano (ver Figura 14.17). O resultado é um contínuo e crescente processo autodestrutivo.

A transição ao estágio crônico é geralmente acompanhada pela extensão da resposta autoimune a novos epítomos, ao autoantígeno inicial e a novos autoantígenos. Esse processo tem sido chamado de **desdobramento do epítopo** e cumpre um importante papel na perpetuação e na amplificação da doença. Como vimos no Capítulo 9, os linfócitos B ativos podem eficientemente processar antígenos por meio da endocitose mediada por receptor, processá-los e apresentar os peptídeos derivados às células T. Uma célula B autorreativa pode incorporar e processar o autoantígeno para a qual é específica, revelando uma nova variedade, previamente escondidos, de epítomos denominados **epítomos crípticos**, que podem agora ser apresentados às células T. As células T autorreativas que respondem a esses epítomos podem providenciar ajuda a qualquer célula B apresentando esse peptídeo, recrutando clones de células B à reação autoimune e resultando na produção de uma grande variedade de autoanticorpos. As células B unem-se e neutralizam

Figura 14.17 A inflamação mediada por autoanticorpos pode levar à liberação de autoantígenos a partir dos tecidos lesados, promovendo a ativação adicional de células B autorreativas. Os autoantígenos, particularmente aqueles intracelulares que são alvos no LES, estimulam células B somente quando liberados de células em processo de morte celular (primeiro quadro). O resultado é a ativação de células T e B autorreativas e a eventual secreção de autoanticorpos (segundo e terceiro quadros). Esses autoanticorpos podem mediar a lesão tecidual por meio de uma variedade de funções efetoras (veja Capítulo 9), resultando em um maior índice de morte celular (quarto quadro). Um mecanismo de retroalimentação positiva é estabelecido, pois os autoantígenos adicionais recrutam e ativam outras células B autorreativas (quinto quadro). Por sua vez, isso pode dar início novamente ao ciclo, como mostrado no primeiro quadro.

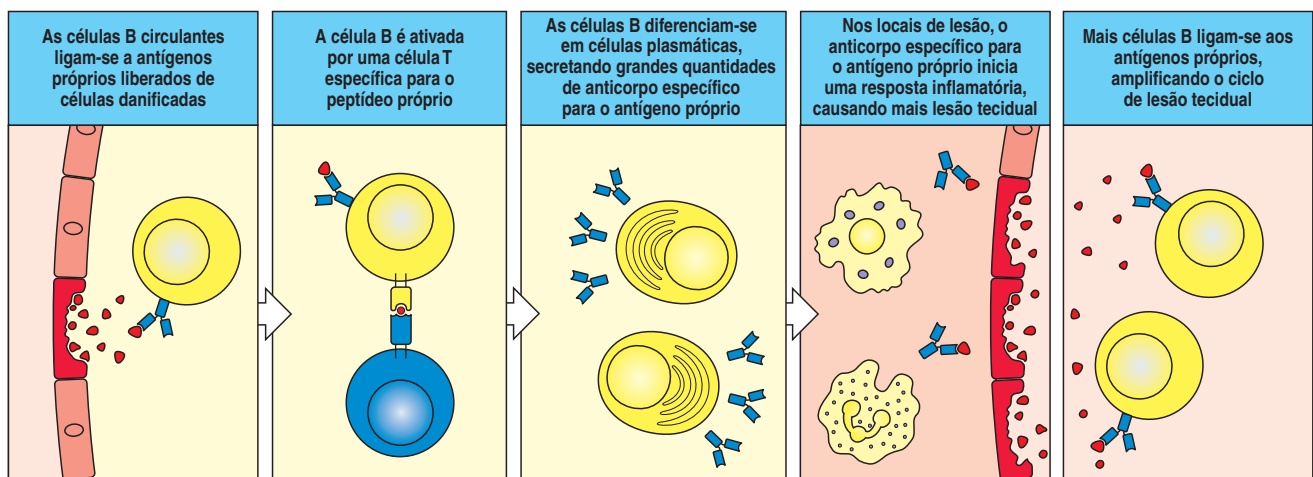
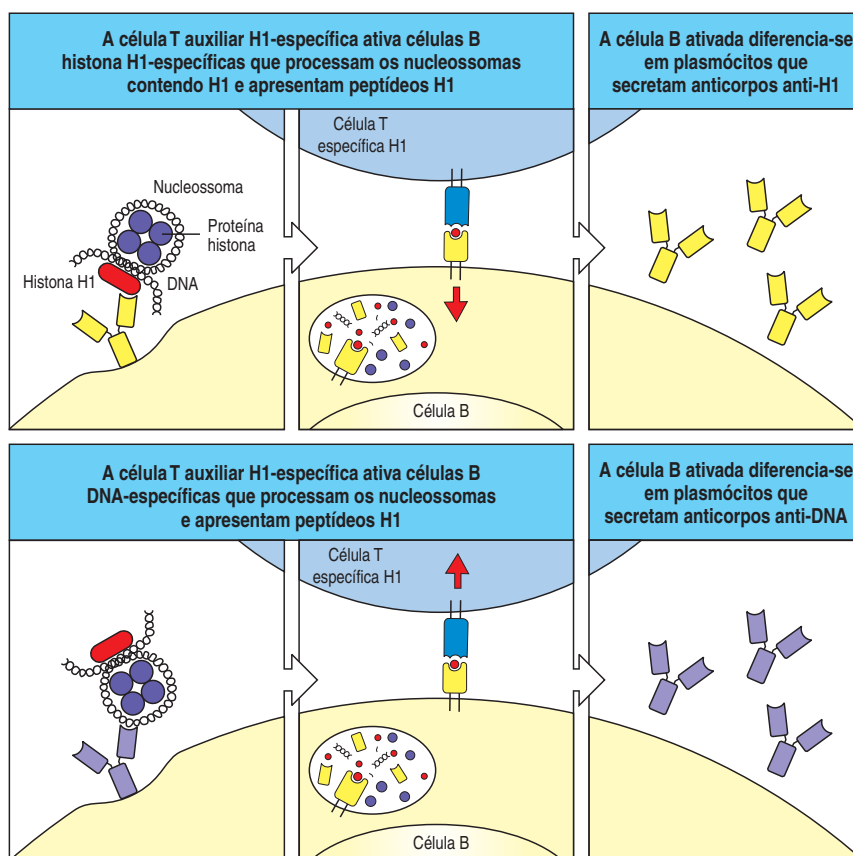


Figura 14.18 O desdobramento de epítipo ocorre quando células B específicas por vários componentes de um antígeno complexo são estimuladas por células T auxiliares autorreativas de uma determinada especificidade. Em LES, os pacientes geralmente produzem autoanticorpos contra o DNA e componentes da proteína histona como os nucleossomas (subunidade da cromatina) ou de outros antígenos complexos. A explicação mais plausível é que células B autorreativas diferentes tenham sido ativadas por um único clone de células T autorreativas específicas para um peptídeo de uma das proteínas do complexo. A união da célula B a qualquer componente do complexo através da imunoglobulina de superfície internaliza todo o complexo, degrada-o, apresentando o peptídeo derivado das proteínas histonas às moléculas do MHC de classe II, onde estimulam as células T auxiliaadoras. Essas, por sua vez, ativam as células B. Assim, uma célula T específica pela proteína histona H1 do nucleossoma pode ativar tanto a célula B específica pela proteína histona (quadro superior) e uma célula B específica por DNA de dupla fita (quadros inferiores). As células T de outras especificidades também podem ser recrutadas à resposta dessa forma por células apresentadoras de células B contendo uma variedade de complexos de peptídeos derivados dos nucleossomas:MHC na sua superfície.



seu antígeno reconhecido pelo seu receptor de anticorpo. Porém, no processo, também podem internalizar outras moléculas associadas ao antígeno cognato. As células B podem agir como células apresentadoras de antígenos para os peptídeos derivados de proteínas diferentes do autoantígeno original que possa ter iniciado a reação autoimune.

A resposta de autoanticorpos em LES inicia esse mecanismo de epítopes e desdobramento de antígenos. Nessa doença, autoanticorpos à cromatina e DNA são achados. A Figura 14.18 demonstra como as células B autorreativas específicas para o DNA podem recrutar células T autorreativas específicas para as proteínas histonas, outro componente da cromatina, na resposta autoimune. Dessa forma, essas células T podem providenciar ajuda não apenas para as células B DNA-específicas originalmente, mas também para as células B específicas para as histonas, resultando tanto na produção de anticorpos anti-DNA como anti-histonas.

Uma doença autoimune onde o desdobramento do epítipo está relacionado à progressão da doença é o **pênfigo vulgar**, a qual está caracterizada por sérias bolhas na pele e nas membranas das mucosas. É causada por autoanticorpos contra as desmogleínas, um tipo de caderina presente nas junções celulares (desmosomas) que mantém as células da epiderme unidas. A união de autoanticorpos ao domínio extracelular dessas moléculas de adesão causa a dissociação das junções e a dissolução do tecido afetado. O pênfigo vulgar geralmente começa com lesões na mucosa oral e genital e mais tardiamente envolve a pele. No estágio das mucosas, somente autoanticorpos contra alguns epítomos na desmogleína Dsg-3 são achados, e esses anticorpos parecem incapazes de causar as bolhas na pele. A progressão da doença na pele está associada ao desdobramento do epítipo no Dsg-3, o qual produz autoanticorpos que podem causar sérias bolhas na pele, e o desdobramento do epítipo à outra desmogleína, Dsg-1, que é mais abundante na epiderme. A Dsg-1 é também o autoantígeno presente em uma variante menos

severa da doença, o pênfigo foliáceo. Nesse caso, os autoanticorpos primeiramente produzidos contra Dsg-1 não causam dano, a doença só aparece depois que os autoanticorpos são produzidos contra epítomos em regiões da proteína envolvidos na adesão às células da epiderme.

14-12 Anticorpos e células T podem causar dano tecidual na doença autoimune

As manifestações de doenças autoimunes são causadas quando os mecanismos efetores do sistema imune são dirigidos contra tecidos próprios. Como discutido previamente, a resposta é, em geral, amplificada e mantida pelo suprimento constante de novos autoantígenos. Uma importante exceção a essa regra é o diabetes tipo I, em que a resposta autoimune destrói completamente o órgão-alvo. Isso leva a uma falha na produção de insulina – um dos principais autoantígenos nessa doença – e a falta de insulina é, por sua vez, responsável pelos sintomas da doença.

Os mecanismos de lesão tecidual na autoimunidade podem ser classificados de acordo com o esquema adotado para as reações de hipersensibilidade (Figura 14.19; ver também Figura 13.1). Deve ser salientado que tanto as células B quanto as T estão envolvidas nas doenças autoimunes, mesmo no caso onde um tipo em particular de resposta seja predominante causar a lesão tecidual. O antígeno, ou grupo de antígenos, contra o qual a resposta autoimune é dirigida e o mecanismo pelo qual o tecido portador do antígeno é lesado determinam, em conjunto, a patologia e a expressão clínica da doença.

As doenças autoimunes diferem das respostas de hipersensibilidade, pois as respostas tipo I mediadas por IgE não parecem ter um papel importante. Por outro lado, é comum que a autoimunidade cause lesão nos tecidos por mecanismos análogos aos das reações de hipersensibilidade tipo II. Nessa forma de autoimunidade, as respostas IgG ou IgM aos autoantígenos de superfície celular ou da matriz extracelular provocam danos teciduais. Em outros casos de autoimunidade, a lesão nos tecidos pode ser devida a respostas do tipo III envolvendo complexos imunes contendo autoanticorpos contra autoantígenos solúveis; essas doenças autoimunes são sistêmicas e são caracterizadas por vasculite autoimune – a inflamação dos vasos sanguíneos. No LES, os autoanticorpos causam dano por meio dos mecanismos tipo II e tipo III. Finalmente, em uma série de doenças autoimunes órgão-específicas, as células T_H1 e/ou células T citotóxicas estão diretamente envolvidas no desenvolvimento da lesão nos tecidos.

Na maioria das doenças autoimunes, vários mecanismos de imunopatogênese atuam. Notavelmente, as células T auxiliares, são geralmente sempre necessárias à produção de autoanticorpos patogênicos. Reciprocamente, as células B têm geralmente um papel importante na ativação máxima das células T que medeiam o dano tecidual ou ajudam na produção de autoanticorpos (ver Seção 14-10). Em diabetes tipo I e artrite reumatoide, por exemplo, as quais são classificadas como doenças mediadas por células T, tanto as vias causadas pelas células T como os anticorpos podem causar dano tecidual. LES é um exemplo de doença autoimune a qual previamente foi achado ser mediada somente por anticorpos e imunocomplexos, porém agora existem evidências de dano tecidual patogênico mediado também por células T. Examinaremos primeiro como os autoanticorpos podem causar dano aos tecidos, antes de considerar as respostas das células T autorreativas e seu papel na doença autoimune.

14-13 Autoanticorpos contra células sanguíneas promovem a sua destruição

As respostas IgG ou IgM aos antígenos localizados na superfície das células sanguíneas levam a sua rápida destruição. Um exemplo disso é a **anemia hemolítica**

Figura 14.19 Doenças autoimunes classificadas por mecanismo de lesão tecidual.

As doenças autoimunes podem ser agrupadas do mesmo modo que as reações de hipersensibilidade, de acordo com o tipo de resposta imune e o mecanismo pelo qual essas danificam o tecido. Os mecanismos imunopatológicos estão ilustrados como as reações de hipersensibilidade na Figura 13.1, com a exceção das respostas mediadas por IgE do tipo I, que não apresentam uma causa conhecida de doença autoimune. Algumas doenças autoimunes adicionais, em que o antígeno é um receptor de superfície celular e em que a patologia se deve a uma sinalização alterada, são listadas posteriormente na Figura 14.23. Em muitas das doenças autoimunes, diversos mecanismos imunopatogênicos operam em paralelo para causar muitas doenças autoimunes. Isso é verificado aqui na artrite reumatoide, que aparece em mais de uma categoria de mecanismo imunopatológico.

Algumas doenças autoimunes comuns classificadas de acordo com o mecanismo imunopatogênico		
Síndrome	Autoantígeno	Consequência
Anticorpo tipo II contra antígenos da superfície celular ou da matriz		
Anemia hemolítica autoimune	Antígenos dos grupos sanguíneos Rh Antígeno I	Destruição de eritrócitos pelo complemento e fagócitos FcR ⁺ , anemia
Púrpura trombocitopênica autoimune	Integrina plaquetária GpIIb:IIIa	Sangramento anormal
Síndrome de Goodpasture	Domínio não-colagenoso da membrana basal do colágeno tipo IV	Glomerulonefrite, hemorragia pulmonar
Pênfigo vulgar	Caderina epidérmica	Formação de bolhas na pele
Febre reumática aguda	Antígenos estreptocócicos de parede celular. Anticorpos que reagem de forma cruzada com o músculo cardíaco	Artrite, miocardite, fibrose tardia de válvulas cardíacas
Doença de complexos imunes tipo III		
Crioglobulinemia essencial mista	Complexos IgG de fator reumatoide (com ou sem antígenos de hepatite C)	Vasculite sistêmica
Artrite reumatoide	Complexos IgG do fator reumatoide	Artrite
Doença mediada por células T tipo IV		
Diabetes tipo I	Antígeno de célula β pancreática	Destruição de células β
Artrite reumatoide	Antígeno desconhecido da articulação sinovial	Inflamação e destruição articular
Esclerose múltipla	Proteína básica da mielina, proteína proteolípídica, glicoproteína oligodendrócito mielina	Invasão cerebral por células T CD4, fraqueza muscular e outros sintomas neurológicos

autoimune, na qual anticorpos contra antígenos próprios dos eritrócitos desencadeiam a destruição destes, levando à anemia. Isso pode ocorrer de duas formas (Figura 14.20). As hemácias com anticorpos IgG ou IgM ligados são rapidamente removidas da circulação pela interação com Fc ou receptores do complemento, respectivamente, nas células do sistema fagocítico mononuclear fixo; isso ocorre particularmente no baço. Alternativamente, as hemácias sensibilizadas por anticorpos são rompidas pela formação do complexo de ataque à membrana do complemento. Na **púrpura trombocitopênica autoimune**, autoanticorpos contra o receptor de fibrinogênio GpIIb:IIIa, ou outros antígenos de superfície específicos das plaquetas, podem causar trombocitopenia (uma depleção de plaquetas), a qual, por sua vez, pode causar hemorragia.

A lise das células nucleadas pelo complemento é menos frequente, pois essas células são defendidas de forma mais eficiente pelas proteínas reguladoras do complemento, que protegem as células contra o ataque imune, interferindo com a ativação dos componentes do complemento e com a formação do complexo de ataque à membrana (ver Seção 2-21). Contudo, as células nucleadas que são alvos

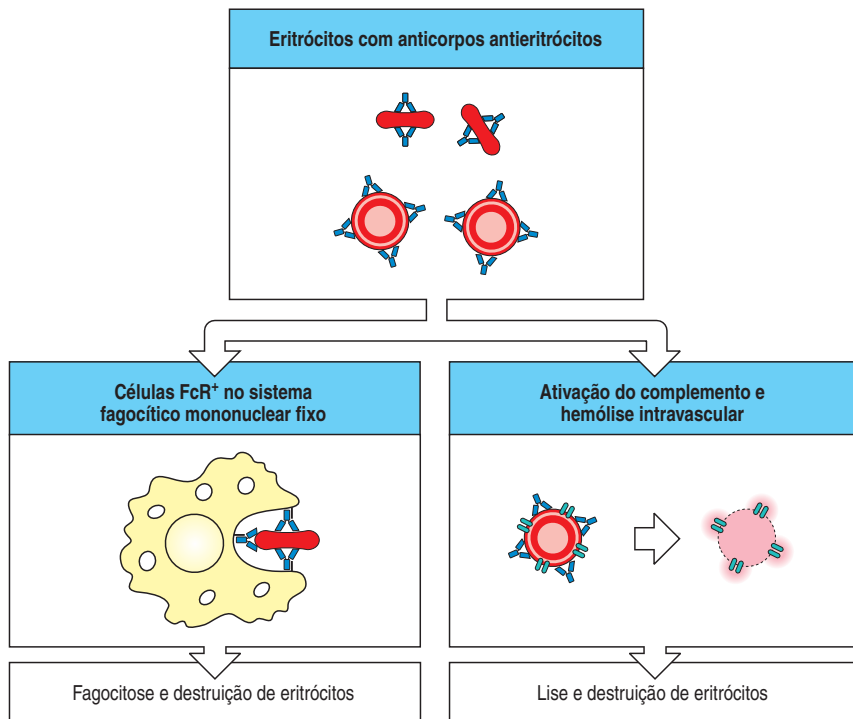


Figura 14.20 Anticorpos específicos para antígenos de superfície celular podem destruir as células. Em anemias hemolíticas autoimunes, os eritrócitos revestidos de autoanticorpos IgG contra um antígeno de superfície celular são rapidamente removidos da circulação por meio da captação por macrófagos portadores do receptor Fc no sistema fagocítico mononuclear fixo (quadro à esquerda). Os eritrócitos revestidos com autoanticorpos IgM fixam C3 e são removidos por macrófagos portadores de CR1 e CR3 no sistema fagocítico mononuclear fixo (não mostrado). A captação e a remoção por esses mecanismos ocorre principalmente no baço. A ligação de certos autoanticorpos raros, que fixam o complemento de maneira eficiente, causa a formação do complexo de ataque à membrana nos eritrócitos, levando à hemólise intravascular (quadro à direita).

de autoanticorpos ainda são destruídas pelas células do sistema fagocítico mononuclear. Autoanticorpos contra neutrófilos, por exemplo, causam neutropenia, que aumenta a suscetibilidade à infecção piogênica. Em todos esses casos, a remoção acelerada das células sensibilizadas com autoanticorpos é a causa de sua depleção do sangue. Uma abordagem terapêutica a esse tipo de autoimunidade é a remoção do baço, o principal órgão em que ocorre a remoção de hemácias, de plaquetas e de leucócitos. Outra forma é a administração de grandes quantidades de IgG inespecífica (chamada IVIG, para imunoglobulina intravenosa), a qual inibe o receptor Fc mediado por células ligadas a anticorpos.

14-14 A fixação de doses sublíticas do complemento às células dos tecidos estimula uma poderosa resposta inflamatória

A ligação de anticorpos IgG e IgM contra células em tecidos (como no caso das células sanguíneas) causa lesão inflamatória por uma série de mecanismos. Como nas células sanguíneas, um desses mecanismos é a fixação do complemento. Embora as células nucleadas sejam relativamente resistentes à lise pelo complemento, a reunião de quantidades sublíticas do complexo de ataque à membrana na superfície dessas células fornece um poderoso estímulo ativador. Dependendo do tipo celular, a interação de doses sublíticas do complexo de ataque à membrana com a membrana celular pode causar a liberação de citocinas, a geração de um pico respiratório ou a mobilização de fosfolípidos de membrana para gerar ácido araquidônico – o precursor de prostaglandinas e leucotrienos (mediadores lipídicos da inflamação).

A maioria das células nos tecidos está fixada no local, e as células do sistema inflamatório são atraídas até elas por moléculas quimioatraentes. Uma dessas moléculas é o fragmento de complemento C5a, que é liberado como resultado da ativação do complemento, desencadeada pela ligação do autoanticorpo. Outros quimioatraentes, como o leucotrieno B₄, podem ser liberados por células-alvo de autoanticorpos. Os leucócitos inflamatórios são ainda mais ativados pela ligação às regiões Fc dos autoanticorpos e fragmentos fixos de complemento C3 nas célu-

las dos tecidos. A lesão dos tecidos pode resultar, então, de produtos dos leucócitos ativados e da citotoxicidade celular dependente de anticorpo, mediada pelas células NK (ver Seção 9-23).

Um provável exemplo desse tipo de autoimunidade é a **tireoidite de Hashimoto**, na qual autoanticorpos contra antígenos tecido-específicos, como a peroxidase da tireoide e a tireoglobulina, são encontrados em níveis extremamente elevados por períodos prolongados. A citotoxicidade direta mediada pelas células T, que discutiremos posteriormente, provavelmente também é importante nessa doença.

14-15 Autoanticorpos contra receptores causam doença estimulando ou bloqueando a função destes

Uma classe especial de reação de hipersensibilidade tipo II ocorre quando o autoanticorpo se liga a um receptor de superfície celular. A ligação do anticorpo a um receptor pode estimular o receptor ou bloquear a sua estimulação por seu ligante natural. Na doença de Graves, o autoanticorpo contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide, nas células da tireoide, estimula a produção excessiva de hormônio tireóideo. Normalmente, essa produção é controlada por retroalimentação; altos níveis de hormônio tireóideo inibem a liberação de hormônio estimulante da tireoide (TSH) pela pituitária. Na doença de Graves, há uma falha na inibição por retroalimentação, pois o anticorpo continua a estimular o receptor do TSH na ausência do TSH, e os pacientes desenvolvem hipertireoidismo (Figura 14.21).

Na *miastenia gravis*, os autoanticorpos contra a cadeia α do receptor nicotínico de acetilcolina, encontrados nas células musculares esqueléticas em junções

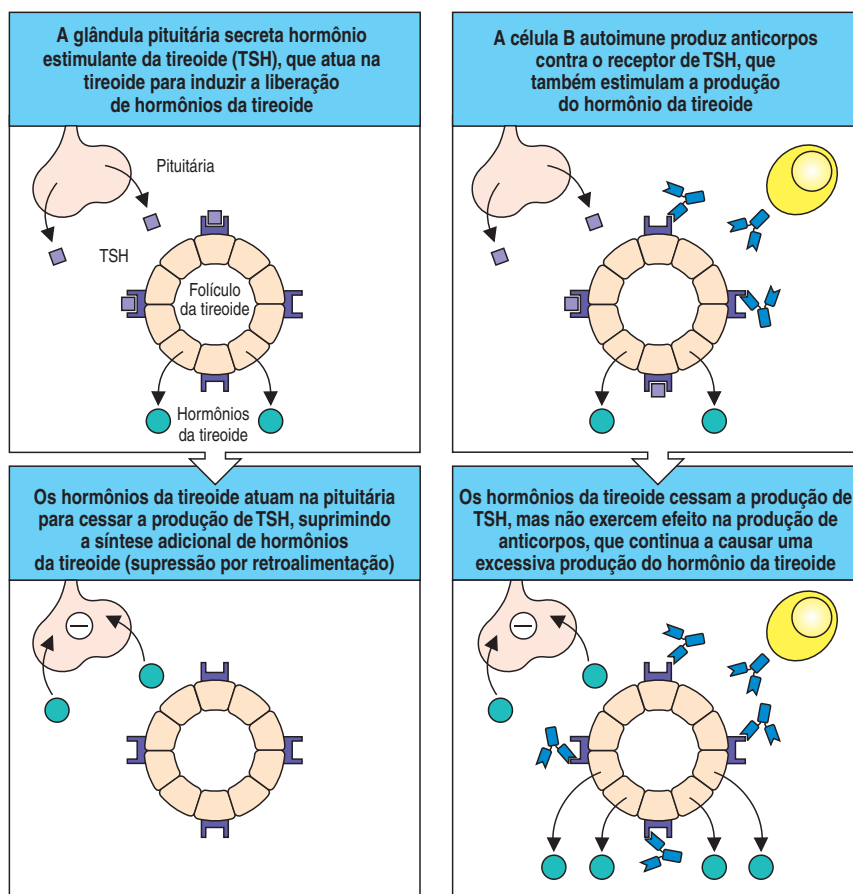


Figura 14.21 A regulação por retroalimentação da produção do hormônio da tireoide é alterada na doença de Graves. A doença de Graves é causada por autoanticorpos específicos para o receptor para o hormônio estimulante da tireoide (TSH). Normalmente, os hormônios da tireoide são produzidos em resposta ao TSH e limitam sua própria produção inibindo a produção de TSH pela pituitária (quadros à esquerda). Na doença de Graves, os autoanticorpos são agonistas para o receptor de TSH e, portanto, estimulam a produção de hormônios da tireoide (quadros à direita). Os hormônios da tireoide inibem a produção normal de TSH, porém não afetam a produção do autoanticorpo; a produção excessiva do hormônio da tireoide, induzida dessa maneira, causa hipertireoidismo.

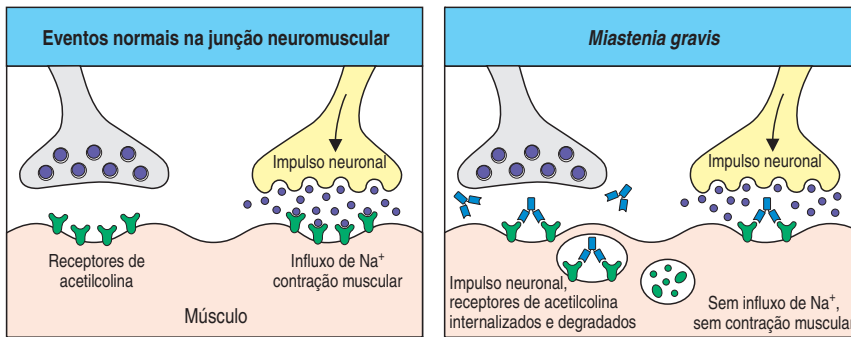


Figura 14.22 Os autoanticorpos inibem a função do receptor na *miastenia gravis*. Em circunstâncias normais, a acetilcolina liberada de neurônios motores estimulados na junção neuromuscular liga-se a receptores de acetilcolina nas células do músculo esquelético, desencadeando a contração muscular (quadro à esquerda). A *miastenia gravis* é causada por autoanticorpos contra a subunidade do receptor para acetilcolina. Esses autoanticorpos ligam-se ao receptor sem ativá-lo e também podem causar a internalização e a degradação desse (quadro à direita). À medida que o número de receptores no músculo diminui, esse se torna menos responsivo à acetilcolina.

neuromusculares, podem bloquear a transmissão neuromuscular. Acredita-se que os anticorpos direcionam a internalização e a degradação intracelular dos receptores de acetilcolina (Figura 14.22). Os pacientes com *miastenia gravis* desenvolvem fraqueza progressiva e eventualmente morrem como resultado de sua doença autoimune. As doenças causadas por autoanticorpos que atuam como agonistas ou antagonistas de receptores de superfície celular estão listadas na Figura 14.23.

14-16 Autoanticorpos contra antígenos extracelulares causam lesão inflamatória por mecanismos semelhantes às reações de hipersensibilidade tipos II e III da pele

As respostas de anticorpos às moléculas da matriz extracelular não são frequentes, mas, quando ocorrem, podem ser muito lesivas. Na **síndrome de Goodpasture**, um exemplo de reação de hipersensibilidade do tipo II (ver Figura 13.1), anticorpos são formados contra a cadeia α_3 do colágeno da membrana basal (colágeno tipo IV). Esses anticorpos ligam-se às membranas basais dos glomérulos renais (Figura 14.24a) e, em alguns casos, às membranas basais dos alvéolos pulmonares, causando uma doença rapidamente fatal, se não tratada. Os autoanticorpos ligados à membrana basal unem-se aos receptores Fc γ , levando à ativação dos monócitos, dos neutrófilos e dos basófilos teciduais e dos mastócitos. Esses liberam quimiocinas que atraem um influxo ainda maior de neutrófilos aos glomérulos, causando uma grave lesão no tecido (Figura 14.24b). Os autoanticorpos também causam a ativação local do complemento, que pode amplificar a lesão tecidual.

Doenças mediadas por autoanticorpos contra receptores de superfície celular		
Síndrome	Antígeno	Consequência
Doença de Graves	Receptor do hormônio estimulante da tireoide	Hipertireoidismo
<i>Miastenia gravis</i>	Receptor de acetilcolina	Fraqueza progressiva
Diabetes insulino-resistente (Diabetes tipo 2)	Receptor de insulina (antagonista)	Hiperglicemia, cetoacidose
Hipoglicemia	Receptor de insulina (agonista)	Hipoglicemia
Urticária crônica	Receptor IgE de membrana ou receptor IgE (agonista)	Coceira persistente

Figura 14.23 Doenças autoimunes causadas por autoanticorpos contra receptores de superfície celular. Esses anticorpos produzem diferentes efeitos dependendo do fato de serem agonistas (que estimulam) ou antagonistas (que inibem) para o receptor. Observe que diferentes autoanticorpos contra o receptor de insulina podem estimular ou inibir a sinalização.

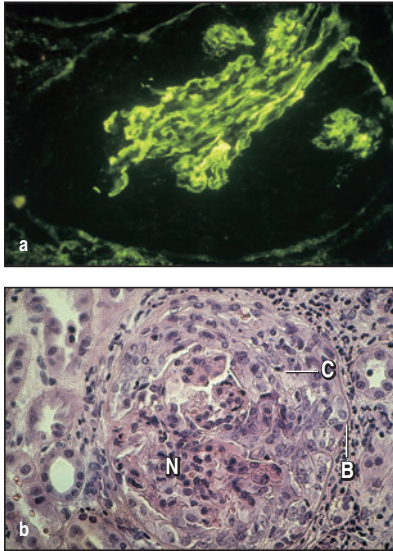


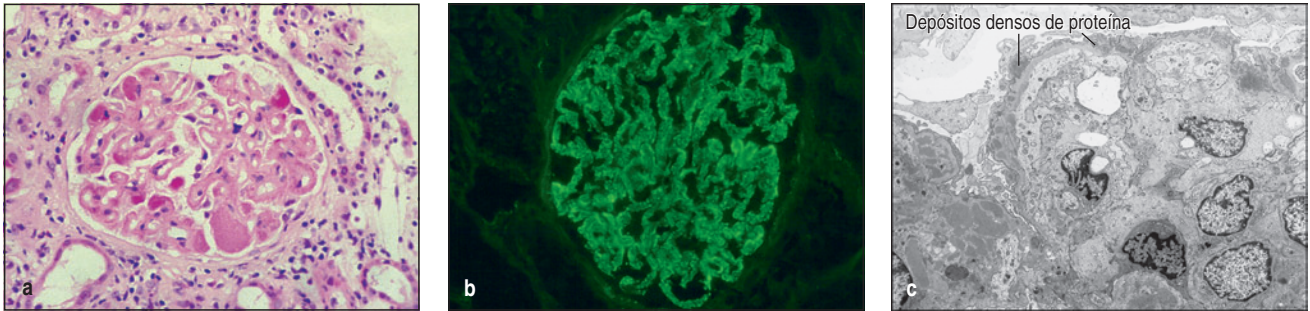
Figura 14.24 Autoanticorpos que reagem contra a membrana basal glomerular causam a doença glomerular inflamatória conhecida como síndrome de Goodpasture. As fotos mostram cortes de glomérulos renais em biópsias seriadas de pacientes com a síndrome de Goodpasture. Na foto a, glomérulo corado pela deposição de IgG por imunofluorescência. O anticorpo antimembrana basal glomerular (corado de verde) está depositado de modo linear ao longo da membrana basal glomerular. O autoanticorpo causa ativação local de células portadoras de receptores Fc, ativação do complemento e influxo de neutrófilos. Em b, coloração hematoxilina-eosina de um corte transversal de um glomérulo renal mostra que esse é comprimido pela formação de um crescente (C) de células mononucleares em proliferação dentro da cápsula de Bowman (B) e que existe um influxo de neutrófilos (N) dentro do tufo glomerular. (Fotografias cortesia de M. Thompson e D. Evans.)

Os complexos imunes são produzidos sempre que há uma resposta de anticorpos a um antígeno solúvel (ver Apêndice I, Seção A-8). Em geral, esses complexos são eliminados eficientemente por hemácias portadoras de receptores de complemento e por fagócitos do sistema fagocítico mononuclear que possuem receptores de complemento Fc, causando pouco dano aos tecidos. Entretanto, esse sistema de eliminação pode falhar em três circunstâncias. A primeira segue-se à injeção de grandes quantidades de antígeno, levando à formação de grandes quantidades de complexos imunes que suplantam a capacidade dos mecanismos normais de eliminação. Um exemplo disso é a doença do soro (ver Seção 13-18), que é causada pela injeção de grandes quantidades de proteínas do soro. Essa é uma doença transitória que persiste até que os complexos imunes tenham sido eliminados. A segunda circunstância pode ser verificada em infecções crônicas, como a endocardite bacteriana, na qual a resposta imune a bactérias alojadas em uma válvula cardíaca é incapaz de eliminar a infecção. A liberação persistente de antígenos bacterianos pela infecção valvular, em presença de uma forte resposta de anticorpos antibacterianos, causa uma lesão disseminada por complexos imunes aos pequenos vasos sanguíneos em órgãos como o rim e a pele.

Terceiro, parte da patogênese de LES também pode ser atribuído à falha na eliminação dos complexos. Em LES, há uma produção crônica de anticorpos IgG contra antígenos próprios ubíquos presentes em todas as células nucleadas, levando a uma ampla cadeia de autoanticorpos contra constituintes celulares. Os principais antígenos são três partículas nucleoproteicas intracelulares – as subunidades da cromatina, o nucleossoma, o spliceossoma e um pequeno complexo de ribonucleoproteínas citoplasmáticas contendo duas proteínas, conhecidas como Ro e La (denominadas de acordo com as duas primeiras letras dos sobrenomes de dois pacientes nos quais foram descobertos anticorpos contra essas proteínas). Para que esses autoantígenos participem na formação de complexos imunes, eles precisam tornar-se extracelulares. Os autoantígenos do LES são expostos em células mortas, ou que estão morrendo, e liberados de tecidos danificados. No LES, grandes quantidades de antígeno estão disponíveis, de modo que números elevados de pequenos complexos imunes são produzidos continuamente e depositados nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos nos glomérulos renais, na membrana basal glomerular (Figura 14.25), nas articulações e em outros órgãos. Isso leva à ativação das células fagocíticas por meio de seus receptores Fc. A lesão tecidual consequente libera mais complexos nucleoproteicos que, por sua vez, formam mais complexos imunes. Durante esse processo, células T autorreativas também se tornam ativadas, apesar de que muito pouco é conhecido sobre sua especificidade. Os modelos animais experimentais de LES não podem ser iniciados sem a ajuda das células T, e as células T podem diretamente ser patogênicas, fazendo parte dos infiltrados celulares na pele e nas áreas intersticiais da pele. Como discutiremos na próxima seção, as células T podem contribuir para as doenças autoimunes de duas formas: auxiliando células B a produzirem anticorpos, de maneira similar a uma resposta imune normal dependente de células T, e por meio de funções efetoras diretas de células T, com os infiltrados e a destruição de tecidos-alvo como pele, interstício renal e vasos. Eventualmente, a inflamação induzida nesses tecidos pode causar dano suficiente para levar o paciente a óbito.

14-17 Células T específicas para antígenos próprios podem causar dano tecidual direto e exercer um papel na resposta contínua a autoanticorpos

É muito mais difícil demonstrar a existência de células T autorreativas do que demonstrar a presença de autoanticorpos. Primeiro, as células T autorreativas humanas não podem ser usadas para transferir doença a animais experimentais, pois o reconhecimento das células T é restrito pelo MHC, e animais e seres humanos têm alelos do MHC diferentes. Segundo, é difícil identificar o antígeno reconhecido por uma célula T; por exemplo, os autoanticorpos podem ser usados



para corar tecidos próprios, a fim de revelar a distribuição do autoantígeno, ao passo que as células T, não. Contudo, existem fortes evidências do envolvimento das células T autorreativas em várias doenças autoimunes. No diabetes tipo I, por exemplo, as células β produtoras de insulina das ilhotas pancreáticas são seletivamente destruídas por células T citotóxicas específicas. Em raros casos, quando esses pacientes diabéticos são transplantados com a metade de um pâncreas de um doador gêmeo idêntico, as células β do tecido enxertado são rápida e seletivamente destruídas pelas células T do hospedeiro. Pode-se impedir a recorrência da doença com o uso do fármaco imunossupressor ciclosporina A (ver Capítulo 15), que inibe a ativação das células T.

Os autoantígenos reconhecidos pelas células T CD4 podem ser identificados adicionando-se células ou tecidos, contendo autoantígenos, a culturas de células sanguíneas mononucleares e testando-se o reconhecimento pelas células T CD4 derivadas de um paciente autoimune. Se o autoantígeno estiver presente no extrato celular, deverá ser apresentado efetivamente, pois os fagócitos nas culturas de células sanguíneas podem captar a proteína extracelular, degradá-la em vesículas intracelulares e apresentar os peptídeos resultantes ligados a moléculas do MHC de classe II. Entretanto, a identificação de peptídeos autoantigênicos é particularmente difícil nas doenças autoimunes em que células T CD8 exercem um papel, pois os autoantígenos reconhecidos por essas células não são efetivamente apresentados nessas culturas. Os peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe I devem normalmente ser feitos pelas próprias células-alvo (ver Capítulo 5); assim, células intactas do tecido-alvo do paciente devem ser utilizadas para estudar as células T CD8 autorreativas que causam a lesão tecidual. A patogênese da doença em si pode fornecer indicações sobre a identidade do antígeno em algumas doenças mediadas por células T CD8. Por exemplo, no diabetes tipo I, as células β produtoras de insulina parecem ser visadas e destruídas especificamente por células T CD8 (Figura 14.26). Isso sugere que uma proteína exclusiva das células β seja a fonte do peptídeo reconhecido pelas células T CD8 patogênicas. Estudos no modelo murino NOD de diabetes tipo I demonstraram que peptídeos da própria insulina são reconhecidos por células CD8 patogênicas, confirmando o papel da insulina como um dos principais autoantígenos nesse modelo de diabetes.

A esclerose múltipla é um exemplo de doença crônica neurológica mediada por células T, que é causada pela resposta imune destrutiva contra vários antígenos cerebrais, incluindo a proteína básica de mielina (MBP), a proteína proteolipídica (PLP) e a glicoproteína mielina oligodendroito (GMO). Ela tem esse nome por causa das lesões (escleróticas), ou placas, que se desenvolvem na matéria branca do sistema nervoso central. Essas lesões mostram a dissolução da mielina que normalmente recobre os axônios das células nervosas, junto com infiltrados inflamatórios de linfócitos e macrófagos, particularmente ao longo dos vasos sanguíneos. Os pacientes com esclerose múltipla desenvolvem uma variedade de sintomas neurológicos, incluindo fraqueza muscular, ataxia, cegueira e paralisia dos membros. Os linfócitos e outras células sanguíneas normalmente não atravessam a barreira hematoencefálica, porém, se o cérebro e os vasos sanguíneos sofrem inflamação, a barreira hematoencefálica se rompe. Quando isso ocorre, as células T

Figura 14.25 A deposição de complexos imunes no glomérulo renal causa insuficiência renal no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Em a, um corte transversal de um glomérulo renal de um paciente com LES mostra que a deposição de complexos imunes causa o espessamento da membrana basal glomerular, visualizado como "canais" claros que percorrem os glomérulos. Em b, um corte similar corado com antiimunoglobulina fluorescente revela o depósito de imunoglobulina na membrana basal. Em c, por microscopia eletrônica, os complexos imunes podem ser visualizados como densos depósitos de proteína entre a membrana basal glomerular e as células epiteliais renais. Leucócitos neutrofílicos polimorfonucleares também estão presentes, atraídos pelos complexos imunes depositados. (Fotografias cortesia de H.T. Cook e M. Kashgarian.)

Figura 14.26 A destruição seletiva de células β pancreáticas no diabetes tipo I indica que o autoantígeno é produzido nas células β e reconhecido na sua superfície. No diabetes tipo I, ocorre uma destruição altamente específica de células β produtoras de insulina nas ilhotas pancreáticas de Langerhans, poupando outros tipos de células das ilhotas (α e δ). Isso é esquematicamente demonstrado nos quadros superiores. Nos quadros inferiores, ilhotas de um camundongo normal (à esquerda) e de um diabético (à direita) são coradas para a insulina (marrom), que mostra as células β , e para o glucagon (preto), que mostra as células α . Observe os linfócitos infiltrando a ilhota no animal diabético (à direita) e a perda seletiva das células β (marrom), ao passo que as células α (preto) são poupadas. A característica morfológica da ilhota também é alterada com a perda das células β . (Fotografias cortesia de I. Visintin.)

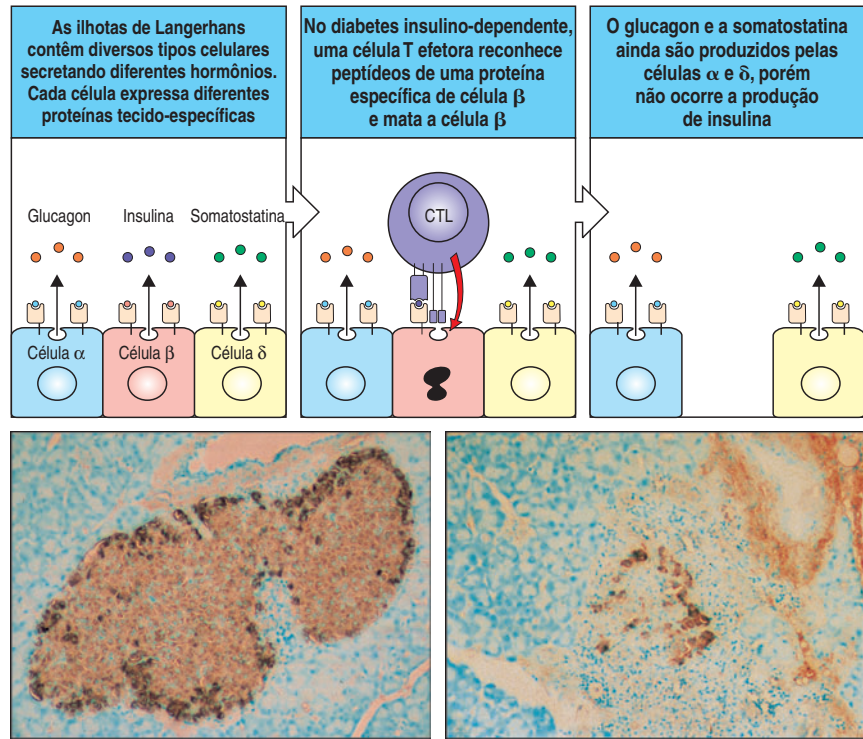
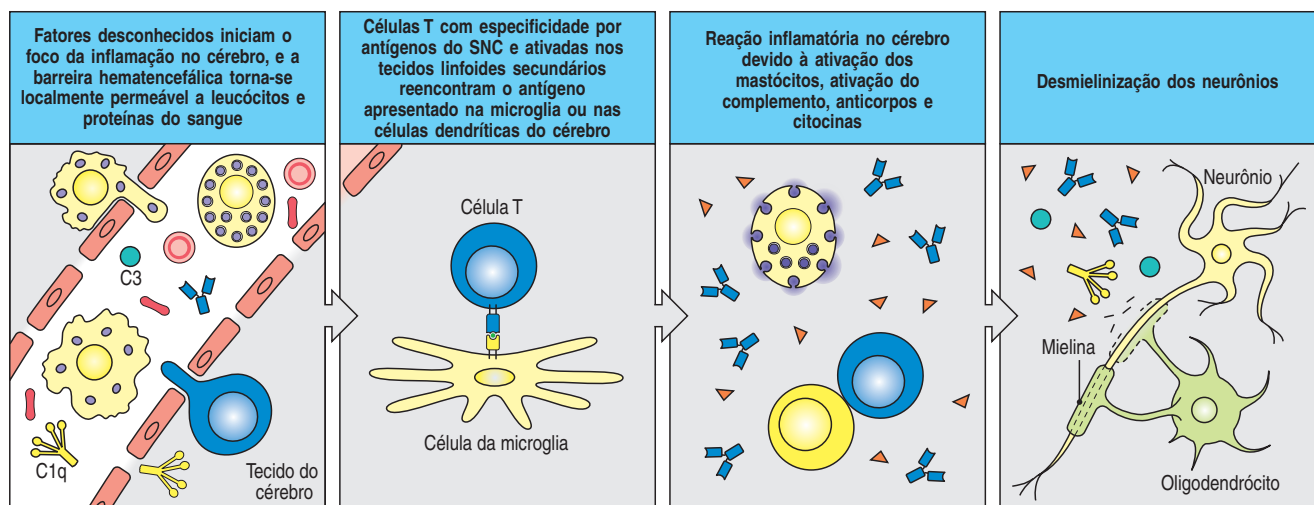
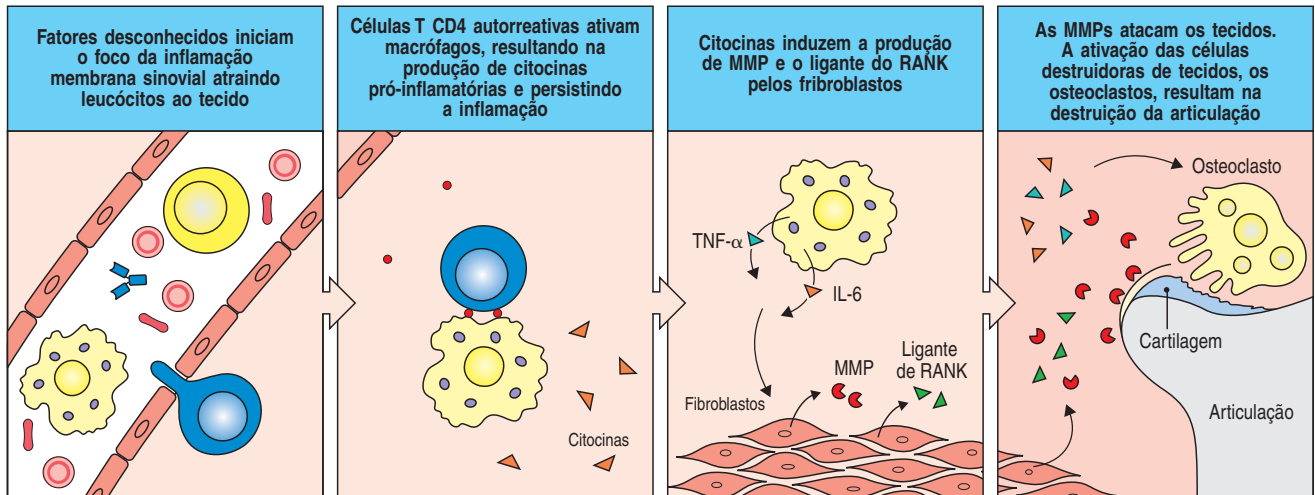


Figura 14.27 A patogênese da esclerose múltipla. Nos sítios de inflamação, as células T autorreativas para antígenos do cérebro podem atravessar a barreira hematoencefálica, onde reencontram seus antígenos nas células da microglia e secretam citocinas, como o IFN- γ . A produção de citocinas por parte das células T e macrófagos exacerba a inflamação e induz um influxo adicional de células sanguíneas (incluindo macrófagos, células dendríticas e células B) e proteínas do sangue (como o complemento) ao sítio afetado. Os mastócitos também são ativados. Os papéis individuais desses componentes na desmielinização e perda da função neuronal ainda não são bem compreendidos. SNC, sistema nervoso central.

CD4 autorreativas para os antígenos do cérebro que expressam a integrina $\alpha_4\beta_1$ podem unir-se a moléculas de adesão vascular (VCAM) na superfície de endotélio venoso ativado (ver Seção 10-6), permitindo às células T migrarem para fora do vaso sanguíneo. Aí elas reencontram seu autoantígeno específico apresentado pelas moléculas do MHC de classe II nas células da microglia (Figura 14.27). A microglia são células fagocíticas similares aos macrófagos dos sistema imune inato residentes no sistema nervoso central e, como os macrófagos, podem agir como células apresentadoras de antígenos. A inflamação causa um incremento na permeabilidade vascular e o sítio torna-se fortemente infiltrado por células T e macrófagos ativados, que produzem citocinas tipo T_H1 , como o IFN- γ , que exacerbam a inflamação resultando no recrutamento adicional de células T, células B, macrófagos e células dendríticas ao sítio da inflamação. As células B autorreativas produzem anticorpos contra antígenos de mielina com a ajuda das células T. Os





mastócitos ativados liberam histamina, contribuindo à inflamação. Essas atividades em conjunto levam à desmielinização e interferem na função neurológica.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica caracterizada pela inflamação da sinóvia (a fina união da articulação). À medida que a doença avança, a sinóvia inflamada invade e danifica a cartilagem, seguido da erosão do osso (Figura 14.28). Os pacientes com artrite reumatoide sofrem de dor crônica, perda da função e deficiência. A artrite reumatoide foi inicialmente considerada uma doença autoimune causada majoritariamente pela produção, por parte das células B, de anticorpos anti-IgG, denominados fator reumatoide (ver Seção 14-4). Entretanto, a identificação do fator reumatoide em alguns indivíduos saudáveis e a sua ausência em alguns pacientes com artrite reumatoide sugerem que mecanismos mais complexos orquestram essa patologia. O descobrimento de que a artrite reumatoide tem uma associação com alguns genes particulares do HLA-DR de classe II, de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) sugere que as células T estiveram envolvidas na patogênese da doença. Na artrite reumatoide, como na esclerose múltipla, as células T autorreativas são ativadas pelas células dendríticas e por citocinas inflamatórias produzidas pelos macrófagos. Uma vez ativadas, as células T autorreativas provêm ajuda às células B para que essas se diferenciem das células plasmáticas, produzindo anticorpos artritogênicos. Autoantígenos como o colágeno tipo II, proteoglicanos, agregan, proteína ligadora de cartilagem e proteínas de choque térmico têm sido propostas como antígenos potenciais pela sua habilidade de induzir artrite em camundongos. O seu papel patogênico em humanos ainda tem de ser esclarecido. As células T ativadas produzem citocinas, que, por sua vez, estimulam monócitos/macrófagos, células endoteliais e fibroblastos para produzir mais citocinas inflamatórias como $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 e IFN- γ ou quimiocinas (CXCL8, CCL2) e finalmente metaloproteínases, que são responsáveis pela destruição do tecido. Entretanto, deve ser salientado que, na artrite reumatoide, ainda não sabemos como começa a doença. Os modelos em camundongos para artrite reumatoide ensinam-nos que tanto as células T quanto as B são necessárias ao início da doença, já que camundongos deficientes de células T CD3^+ ou células B são resistentes ao seu desenvolvimento.

Resumo

As doenças autoimunes podem ser classificadas como aquelas que afetam um órgão em específico e aquelas que afetam tecidos de todo o corpo. Doenças autoimunes órgão-específicas incluem diabetes, esclerose múltipla, *miastenia gravis* e doença de Graves. Em cada caso, as funções efetoras têm como alvo autoantíge-

Figura 14.28 A patogênese da artrite reumatoide. A inflamação da membrana sinovial, iniciada por algum fator desconhecido, atrai linfócitos autorreativos e macrófagos ao sítio da inflamação. Células efectoras T CD4 autorreativas ativam os macrófagos, com a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, IL-17 e $\text{TNF-}\alpha$. Os fibroblastos ativados pelas citocinas produzem metaloproteínases de matriz (MMPs), que contribuem à destruição do tecido. A citocina RANK pertencente à família do TNF, expressa pelas células T e fibroblastos nas articulações inflamadas, é o ativador primário das células destruidoras de tecidos, os osteoclastos. Anticorpos contra várias proteínas das articulações são também produzidos (não mostrado), porém, seu papel na patogênese ainda não está claro.

nos que são restritos a órgãos em particular: as células β do pâncreas produtoras de insulina (diabetes), a bainha de mielina do sistema nervoso central (esclerose múltipla) e o receptor do hormônio estimulante da tireoide (doença de Graves). Por outro lado, as doenças sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), causam inflamação em vários tecidos em virtude de seus autoantígenos, como cromatina ou ribonucleoproteínas, que são encontrados em cada célula do corpo. Essas doenças sistêmicas, em particular, tendem a ser cronicamente ativas se tratadas, pois seus autoantígenos não podem ser eliminados. Outra maneira de classificar as doenças autoimunes é de acordo com as funções efectoras que são mais importantes na patogênese. Entretanto, está se tornando cada vez mais claro que muitas doenças que se acreditava serem mediadas somente por um ou outro fator, na verdade, envolvem múltiplos fatores. As doenças autoimunes assemelham-se às respostas imunes direcionadas a patógenos que tipicamente desencadeiam múltiplas atividades efectoras.

Para uma doença ser definida como autoimune, é preciso demonstrar que a lesão tecidual é causada por uma resposta imune adaptativa a antígenos próprios. A prova mais convincente de que a resposta imune é causal na autoimunidade é a transmissão da doença por meio da transferência do componente ativo da resposta imune a um receptor apropriado. As doenças autoimunes podem ser mediadas por linfócitos autorreativos e/ou seus produtos solúveis, citocinas pró-inflamatórias e autoanticorpos responsáveis pela inflamação e dano tecidual. Algumas doenças autoimunes são causadas por anticorpos que se ligam a receptores na superfície celular, provocando excesso de atividade ou inibição da função do receptor. Nessas doenças, a passagem natural de autoanticorpos IgG através da placenta pode causar doença no feto e no neonato. As células T podem estar diretamente envolvidas na inflamação ou na destruição celular e também podem ser necessárias para manter as respostas de autoanticorpos. De maneira similar, as células B podem ser importantes células apresentadoras de antígenos para sustentar as respostas das células T específicas aos autoantígenos e causar o desdobramento do epítipo. Apesar do nosso conhecimento sobre os mecanismos de dano tecidual e das abordagens terapêuticas que esse conhecimento propiciou, a questão mais importante é como a resposta autoimune é induzida.

As bases genéticas e ambientais da autoimunidade

Devido aos complexos e variados mecanismos que existem para prevenir a autoimunidade, não é de se surpreender que as doenças autoimunes sejam o resultado de múltiplos fatores, tanto genéticos como ambientais. Primeiramente, falaremos das bases genéticas da autoimunidade, com atenção especial para o entendimento de como os defeitos genéticos influenciam os diversos mecanismos de tolerância. Os defeitos genéticos sozinhos nem sempre são suficientes para causar uma doença autoimune. Fatores ambientais, como toxinas, fármacos e infecções, também exercem um papel importante, embora ainda sejam pouco compreendidos. Como veremos, os fatores genéticos e ambientais, em conjunto, podem superar mecanismos de tolerância, resultando, assim, em doença autoimune.

14-18 As doenças autoimunes têm importantes componentes genéticos e ambientais

Apesar de as causas da autoimunidade ainda estarem sendo estudadas, está claro que alguns indivíduos são geneticamente predispostos a ela. Talvez a mais clara demonstração disso seja a existência de várias linhagens de ratos com procriação consanguínea que são propensos a diversos tipos de autoimunidade. Por exemplo, camundongos da linhagem NOD são bastante propensos a desenvolver dia-

betes. A fêmea dessa linhagem torna-se diabética mais rapidamente do que o macho (Figura 14.29). Muitas das doenças autoimunes são mais comuns em fêmeas do que em machos (ver Figura 14.33), apesar de ocasionalmente ocorrer o oposto. Algumas doenças, incluindo diabetes tipo I, ocorrem em famílias, sugerindo algum papel para a suscetibilidade genética. De forma mais convincente, se um de dois gêmeos idênticos (monozigótico) é afetado; então, o outro gêmeo está igualmente propenso. Contudo, a concordância da doença é muito menor em gêmeos não-idênticos (dizigóticos).

Entretanto, influências ambientais também estão claramente envolvidas. Por exemplo, apesar de a maioria de uma colônia de camundongos NOD estar destinada a desenvolver diabetes, esses o farão em tempos de vida diferentes (ver Figura 14.29). Além disso, a cinética do início da doença várias vezes difere na colônia animal de um pesquisador para outro, mesmo sabendo-se que todos os camundongos são geneticamente idênticos. Dessa forma, variáveis ambientais devem ser, pelo menos em parte, determinantes de quais animais se tornarão diabéticos primeiro; poucos realmente escapam da doença. Gêmeos idênticos mostram uma história similar. Com o LES, apesar de a doença ocorrer em ambos os gêmeos em uma proporção de 25% em gêmeos monozigóticos, a porcentagem é muito maior do que a chance normal para LES. Porém, a porcentagem de concordância está muito distante de 100%. A resposta deve estar em variáveis ambientais ou simplesmente ocorrer ao acaso.

14-19 Um defeito em um único gene pode causar doença autoimune

A predisposição à maioria das doenças autoimunes mais comuns é devido a uma combinação de efeitos sobre múltiplos genes, porém há um número muito pequeno de doenças autoimunes monogênicas. Nesse sentido, a presença do alelo que predispõe à doença confere um risco muito elevado nesse indivíduo, porém o impacto total na população é muito reduzido, já que essas variantes são raras (Figura 14.30). A existência de doenças monogênicas autoimunes foi primeiramente observada em camundongos mutantes, onde a herança de uma síndrome autoimune seguia um padrão consistente com um defeito causado por um único gene. Os alelos de doenças autoimunes são geralmente recessivos ou ligados ao X. Por exemplo, a doença APECED, discutida na Seção 14-3, é uma doença autoimune recessiva causada por um defeito no gene *AIRE*.

Duas síndromes autoimunes monogênicas têm sido associadas a defeitos nas células T reguladoras. A doença autoimune recessiva ligada ao X **IPEX** (imunodesregulação, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X) é causada por uma mutação no gene para o fator de transcrição *FoxP3*, que é um fator chave na diferenciação de certos tipos de células T reguladoras (ver Seção 8-20). Também chamada de **XLAAD** (síndrome de desregulação alérgica autoimune ligada ao X), essa doença está caracterizada por forte inflamação alérgica, poliendocrinopatia autoimune, diarreia secretória, anemia hemolítica e trombocitopenia, e, em geral, leva à morte. Apesar da mutação, nesse grupo de pacientes, o número de células T_{reg} CD4 CD25, células normalmente envolvidas na manutenção da tolerância periférica (ver Seção 14-7), foram comparáveis àqueles medidos no sangue de indivíduos saudáveis; entretanto, a sua função supressora estava reduzida. Uma mutação espontânea no gene *FoxP3* (mutante *scurfy*) apresenta uma doença autoimune similar sistêmica, nesse caso associada à ausência de células reguladoras T_{reg} CD4 CD25.

Uma segunda instância de autoimunidade resultante de defeitos genéticos na função das células T tem sido indentificada em um único paciente com uma deficiência no CD25 como resultado de uma deleção no *CD25* e tolerância periférica comprometida. Esse paciente sofreu de deficiências imunológicas múltiplas e doenças autoimunes e foi altamente suscetível às infecções. Esses achados confirmam o importante papel das células reguladoras T_{reg} CD4 CD25 na regulação do sistema imune.

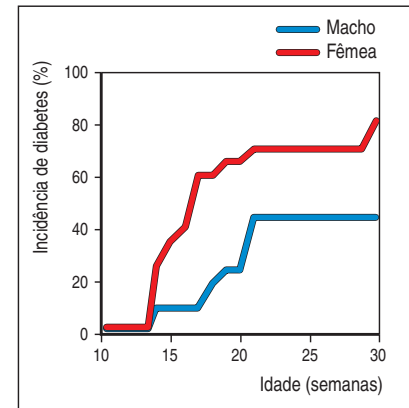


Figura 14.29 Diferenças sexuais na incidência de doença autoimune. Muitas doenças autoimunes são mais comuns em fêmeas do que em machos, como ilustra a figura por meio da incidência cumulativa de diabetes em uma população de camundongos NOD predispostos ao diabetes. As fêmeas (linha vermelha) desenvolvem diabetes em uma faixa etária muito anterior a dos machos, indicando sua maior predisposição. (Dados gentilmente cedidos por S. Wong.)

Categorias de defeitos genéticos que levam às síndromes autoimunes			
Gene	Doença em humanos	Camundongo mutante ou nocaute	Mecanismo de autoimunidade
<i>AIRE</i>	APECED (APS-1)	Nocaute	Expressão diminuída de antígenos próprios no timo, resultando na seleção negativa defeituosa de células T autorreativas
<i>CTLA4</i>	Associação com a doença de Graves, diabetes tipo I e outras	Nocaute	Falha na anergia às células T e limiar de ativação reduzido de células T autorreativas
<i>FOXP3</i>	IPEX	Nocaute e mutação (<i>scurfy</i>)	Função diminuída das células T reguladoras CD4 CD25
<i>FAS</i>	ALPS	Mutantes <i>lpr/lpr</i> ; <i>gld/gld</i>	Falha na morte por apoptose de células B e T autorreativas
<i>C1q</i>	LES	Nocaute	Remoção defeituosa de complexos imunes e células apoptóticas

Figura 14.30 Categorias de defeitos genéticos que levam às síndromes autoimunes. APECED, poliendocrinopatia autoimune – candidíase – distrofia ectodérmica; APS-1, síndrome poliglandular autoimune; IPEX, imunodesregulação, poliendocrinopatia, enteropatia, ligada ao X; ALPS, síndrome linfoproliferativa imune. A mutação *lpr* em camundongos afeta o gene para Fas; entretanto, a mutação *gld* afeta o gene para FasL. (Impresso com a permissão de Macmillan publishers Ltd: *Nature*. J. D. Rioux, A.K. Abbas, **435**:584-589, © 2005.)

Um caso interessante de doença autoimune monogênica é a doença autoimune sistêmica causada por mutações no gene Fas. Fas é normalmente expressa em células T e B ativadas e quando está ligada ao FasL, essa sinaliza a célula que apresenta o Fas para sofrer apoptose (ver Seção 8-27). Dessa maneira, ela atua limitando a extensão da resposta imune. Mutações que eliminam ou inativam Fas levam a um acúmulo de linfócitos, especialmente células T, e em camundongos, à produção de grandes quantidades de autoanticorpos patogênicos. A doença resultante assemelha-se ao LES, porém a doença de LES típica no homem não tenha sido associada a mutações no Fas. Uma mutação que leva a essa síndrome autoimune foi primeiramente esclarecido na linhagem de camundongo MRL e em duplo *lpr* por linfoproliferação, identificado subsequentemente como uma mutação em Fas. Por último, pesquisadores estudando um grupo de pacientes humanos com **síndrome linfoproliferativa imune (ALPS)**, uma síndrome similar àquela encontrada em camundongos MRL/*lpr*, identificaram e clonaram o gene mutante responsável pela maioria dos casos, o qual também se revelou ser aquele para Fas (ver Figura 14.30).

Doenças autoimunes causadas por genes únicos não são muito comuns. Mesmo assim, são de grande interesse, pois as mutações que as causam podem fornecer indícios das importantes vias que normalmente podem prevenir o desenvolvimento de respostas autoimunes.

14-20 Diversas abordagens têm nos dado conhecimento sobre as bases genéticas da autoimunidade

Desde o advento da tecnologia de camundongos nocautes (ver Seção A-47, Apêndice I), muitos genes que codificam para proteínas do sistema imune têm sido interrompidos. Muitas dessas cepas de camundongos mutantes têm sinais de doenças autoimunes, incluindo autoanticorpos e, em alguns casos, infiltração de células T aos órgãos. O estudo desses camundongos tem expandido nosso conhecimento das vias gênicas que contribuem à autoimunidade e, portanto possam ser candidatos em mutações que ocorrem naturalmente. Pelo menos 20 genes cuja deleção ou superexpressão pode contribuir à patogênese da imunidade têm sido identificados. Esses codificam para citocinas, coreceptores, membros de sinalizadores de cascatas de citocinas – ou antígenos –, moléculas coestimuladoras, proteínas envolvidas em vias que promovem a apoptose e aquelas que as inibem e proteínas que eliminam antígenos ou complexos antígenos-anticorpos. Algumas das citocinas e proteínas sinalizadoras implicadas na doença autoimune são

Defeitos na produção de citocinas ou sinalização que podem levar à autoimunidade		
Defeito	Citocina ou sinal intracelular	Resultado
Superexpressão	TNF- α	Doença intestinal autoimune, artrite, vasculite
	IL-2, IL-7, IL-10, IL-2R, IL-10R	Doença intestinal autoimune
	IL-3	Síndrome desmielinizante
	IFN- γ	Superexpressão na pele que leva ao LES
	STAT4	Doença intestinal autoimune
Expressão diminuída	TNF- α	LES
	Agonista do receptor IL-1	Artrite
	STAT3	Doença intestinal autoimune
	TGF- β	Expressão ubíqua diminuída que leva à doença intestinal autoimune Expressão diminuída especificamente em células T que leva ao LES

Figura 14.31 Defeitos na produção de citocinas ou sinalização que podem levar à autoimunidade. Algumas das vias de sinalização envolvidas na autoimunidade têm sido identificadas pela análise genética, principalmente em modelos animais. Os efeitos da superexpressão ou expressão diminuída de algumas das citocinas e moléculas de sinalização intracelular envolvidas são listados aqui (ver texto para informações adicionais).

listadas na Figuras 14.31, e a Figura 14.32 lista algumas associações para outras categorias de proteínas.

Em humanos, a associação na autoimunidade com um gene em particular ou região gênica pode ser acessado por estudos familiares em grande escala, ou por estudos de associação com a população em geral, que procuram a correlação entre a frequência da doença e as variantes dos alelos, marcadores gênicos, duplicações ou deleções, e, mais recentemente, os **polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs)**, posições no genoma que diferem em uma única base entre indivíduos. Esses estudos têm suportado o conceito de que a suscetibilidade genética a doenças autoimunes em humanos deve-se a uma combinação de alelos suscetíveis em muitos *loci*. Por exemplo, em grandes estudos de associação procurando por candidatos de genes suscetíveis em humanos, várias das mais comuns doenças autoimunes, incluindo diabetes tipo I, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, artrite reumatoide e esclerose múltipla, mostram uma associação gênica no locus do *CTLA4* no cromossoma 2. A proteína de superfície CTLA-4 é produzida por células T ativadas e é um receptor inibitório para a molécula coestimuladora B7 (ver Seção 8-14). Os efeitos na variação gênica do *CTLA-4* na suscetibilidade ao diabetes têm sido estudados em camundongos. *CTLA4* está localizado no cromossoma 1 dentro de um agrupamento com genes para outros receptores coestimuladores, CD28 e ICOS. Quando essa região gênica na cepa suscetível ao diabetes NOD foi substituída pela mesma região da cepa autoimune resistente B10, conferiu resistência ao diabetes nos camundongos NOD. Parece que variações gênicas no processamento do mRNA do *CTLA-4* poderiam contribuir à diferente suscetibilidade. As variantes do processamento do CTLA-4 que não apresentam uma porção essencial à ligação aos seus ligantes B7.1 e B7.2 ainda eram resistentes à ativação, e havia uma expressão aumentada dessa variante nas células T de memória e reguladoras em camundongos resistentes ao diabetes.

Um segundo locus, *PTPN22*, tem sido implicado na suscetibilidade ao diabetes tipo I e à artrite reumatoide. Esse gene codifica para proteína tirosina fosfatase associada ao linfóide que, como o CTLA-4, está normalmente envolvido na supressão da ativação às células T.

Mecanismo proposto	Modelos murinos	Fenótipo da doença	Gene humano afetado	Fenótipo da doença
Eliminação e apresentação de antígeno	Nocaut C1q	Similar ao lúpus	C1q	Similar ao lúpus
	Nocaut C4		C2 C4	
			Lectina ligadora de manose	
	Nocaut AIRE	Autoimunidade multiorgânica semelhante à APECED	AIRE	APECED
	Nocaut Mer	Similar ao lúpus		
Sinalização	Nocaut SHP-1	Similar ao lúpus		
	Nocaut Lyn			
	Nocaut CD22			
	Mutação pontual E613R em CD45			
	Células B deficientes em todas as quinases da família Src (nocaut triplo)			
	Nocaut FcγRIIB (molécula de sinalização inibitória)		FcγRII	Lúpus
Moléculas coestimulatórias	Nocaut CTLA-4 (bloqueia o sinal inibitório)	Infiltração de linfócitos nos órgãos		
	Nocaut PD-1 (bloqueia o sinal inibitório)	Similar ao lúpus		
	Superexpressão de BAFF (camundongo transgênico)			
Apoptose	Nocaut Fas (<i>lpr</i>)	Similar ao lúpus com infiltração de linfócitos	Mutações Fas e FasL (síndrome ALPS)	Similar ao lúpus com infiltração de linfócitos
	Nocaut FasL (<i>gld</i>)			
	Superexpressão de Bcl-2 (camundongo transgênico)	Similar ao lúpus		
	Deficiência no heterozigoto Pten			

Figura 14.32 Categorias de defeitos genéticos que levam às síndromes autoimunes. Muitos genes têm sido identificados, nos quais mutações predisõem à autoimunidade em humanos e em modelos animais. Esses são mais bem compreendidos pelo tipo de processo afetado pelo defeito genético. Uma lista de tais genes, organizada de acordo com os processos, é mostrada aqui (veja o texto para informações adicionais). Em alguns casos, o mesmo gene tem sido identificado em camundongos e em humanos. Em outros casos, diferentes genes que afetam o mesmo mecanismo estão implicados em camundongos e em humanos. O menor número de genes humanos identificados até agora, sem dúvida, reflete a dificuldade em identificá-los em populações humanas de cruzamento aleatório.

14-21 Genes que predispoem à autoimunidade estão dentro de categorias que afetam uma ou mais das etapas de tolerância

Genes identificados como predispondo à autoimunidade podem ser classificados como a seguir: genes que afetam a disponibilidade de autoantígenos e sua remoção; aqueles que afetam a apoptose; aqueles que sinalizam os limiares; genes envolvidos na expressão gênica de citocinas e aqueles que afetam a expressão de moléculas coestimuladoras (Figuras 14.31 e 14.32).

Genes que controlam a disponibilidade de antígenos e sua eliminação são importantes em nível central no timo tanto para disponibilizar proteínas próprias, a fim de induzir tolerância a linfócitos em desenvolvimento, ou na periferia, para controlar como moléculas próprias são disponibilizadas em uma forma imunogênica para linfócitos periféricos. Em tolerância periférica, uma deficiência herdada em algumas proteínas do complemento está fortemente associada ao desenvolvimento de LES em humanos. Especificamente C1q, C3 e C4 são importantes na remoção de células apoptóticas e complexos imunes. Se as células apoptóticas e os complexos imunes não são removidos prontamente, isso pode aumentar a imunogenicidade para linfócitos autorreativos de baixa afinidade na periferia. Genes que controlam a apoptose, como o *Fas*, são importantes na regulação da duração e da intensidade de respostas imunes. Uma falha na regulação das respostas imunes poderia causar uma destruição excessiva de tecidos próprios, liberando autoantígenos. Além disso, em virtude de a deleção clonal e de a anergia não serem absolutas, as respostas imunes podem incluir algumas células autorreativas. Desde que o número dessas seja limitado por mecanismos apoptóticos, elas podem não ser suficientes para causar doença autoimune, mas poderiam causar um problema se a apoptose não fosse apropriadamente regulada.

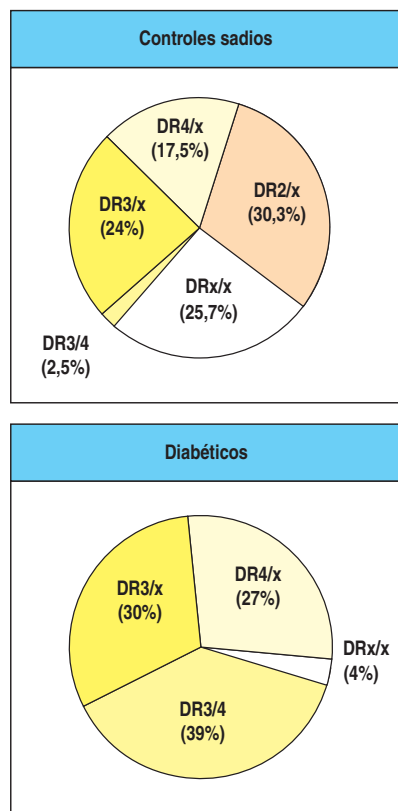
Talvez a maior categoria de mutações associada à autoimunidade seja aquela das mutações associadas a sinais que controlam a ativação de linfócitos. Um grupo compreende mutações que inativam reguladores negativos de ativação de linfócitos e levam à hiperproliferação de linfócitos e respostas imunes exageradas. Essas incluem mutações no CTLA-4 (como discutido na Seção 14-20), em receptores inibitórios Fc e receptores contendo ITIMs (ver Seção 6-20), como CD22 em células B. Uma outra categoria de mutações compreende aquelas envolvidas em transdução de sinal por meio do receptor antigênico. O ajuste dos limiares em ambas as direções, para fornecer uma sinalização mais ou menos sensível, pode resultar em autoimunidade dependendo da situação. Uma diminuição da sensibilidade no timo, por exemplo, pode levar a uma falha de seleção negativa e, então, à autorreatividade na periferia. Em contraste, um aumento na sensibilidade do receptor na periferia pode levar a uma ativação maior e prolongada, novamente resultando em uma resposta imune exagerada com o efeito colateral de autoimunidade. Uma última categoria de mutações compreende aquelas que afetam a expressão de genes para citocinas e moléculas coestimuladoras.

14-22 Os genes MCH têm um importante papel no controle da suscetibilidade à doença autoimune

Dentre todos os locos genéticos que poderiam contribuir para a autoimunidade, a suscetibilidade à doença autoimune tem sido, de forma mais consistente, associada ao genótipo de MHC. As doenças autoimunes humanas que demonstram associações a doenças ligadas ao HLA (MHC) podem ser verificadas na Figura 14.33. Para a maioria dessas doenças, a suscetibilidade está mais intimamente ligada a alelos MHC de classe II, mas, em alguns casos, há fortes associações com determinados alelos do MHC de classe I. Em alguns casos, alelos de classe III como os do TNF- α ou proteínas do complemento têm sido associadas à doença.

Figura 14.33 Associações do sorotipo HLA e do sexo à suscetibilidade à doença autoimune. O "risco relativo" para um alelo HLA em uma doença autoimune é calculado por meio da comparação do número de pacientes observados com o alelo HLA e o número de pacientes que deveria ser esperado dada a prevalência do alelo HLA na população em geral. Para o diabetes melito insulino-dependente do tipo I, a associação é, de fato, ao gene HLA-DQ, que é fortemente ligado aos genes DR, mas não é detectável por sorotipagem. Algumas doenças mostram uma significativa tendência na proporção sexual; isso implica que hormônios sexuais estão envolvidos na patogênese. Consistente com isso, a diferença na proporção sexual nessas doenças é muito maior na menarca e na menopausa, quando os níveis de tais hormônios estão mais elevados.

Associações do sorotipo de HLA com a suscetibilidade à doença autoimune			
Doença	Alelo HLA	Risco relativo	Relação entre os sexos (♀:♂)
Espondilite anquilosante	B27	87,4	0,3
Uveíte anterior aguda	B27	10	<0,5
Síndrome de Goodpasture	DR2	15,9	~1
Esclerose múltipla	DR2	4,8	10
Doença de Graves	DR3	3,7	4–5
<i>Myasthenia gravis</i>	DR3	2,5	~1
Lúpus eritematoso sistêmico	DR3	5,8	10–20
Diabetes melito tipo I (insulino-dependente)	Heterozigoto DR3/DR4	~25	~1
Artrite reumatoide	DR4	4,2	3
Pênfigo vulgar	DR4	14,4	~1
Tireoidite de Hashimoto	DR5	3,2	4–5



O desenvolvimento de diabetes experimental ou artrite reumatoide em camundongos transgênicos que expressam antígenos HLA humanos específicos sugere que alelos MHC particulares podem conferir suscetibilidade à doença.

A associação entre o genótipo do MHC e a doença é inicialmente determinada se comparando a frequência dos diferentes alelos em pacientes com a frequência desses na população. Para o diabetes tipo I, essa metodologia originariamente demonstrou uma associação aos alelos HLA-DR3 e HLA-DR4, identificados por meio de sorotipagem (Figura 14.34). Esses estudos também demonstraram que o alelo do MHC de classe II HLA-DR2, mesmo em associação a um dos alelos de suscetibilidade, tem um efeito protetor dominante: indivíduos portadores de HLA-DR2 raramente desenvolvem diabetes. Outro modo de determinar se os genes MHC são importantes na doença autoimune é estudar as famílias de pacientes afetados; demonstrou-se que dois irmãos afetados pela mesma doença autoimune têm muito mais probabilidade do que o esperado de partilhar os mesmos haplótipos do MHC (Figura 14.35). À medida que a genotipagem do HLA se tornou mais exata devido ao sequenciamento de alelos de HLA, as associações à doença que foram inicialmente descobertas por sorotipagem foram definidas mais precisamente. Por exemplo, a associação entre diabetes tipo I e alelos DR3 e DR4 deve-se ao seu desequilíbrio de ligação com os alelos de DQβ, que conferem

Figura 14.34 Estudos populacionais demonstram associação da suscetibilidade ao diabetes do tipo I com o genótipo HLA. Os genótipos HLA (determinados por sorotipagem) de pacientes diabéticos (quadro inferior) não são representativos daqueles encontrados na população (quadro superior). Quase todos os pacientes diabéticos expressam HLA-DR3 e/ou HLA-DR4, e a heterozigosidade HLA-DR3/DR4 é bastan-

te representada nos diabéticos em comparação aos controles. Esses alelos estão fortemente ligados aos alelos HLA-DQ, que conferem suscetibilidade ao diabetes tipo I. Em contraste, o HLA-DR2 protege contra o desenvolvimento do diabetes tipo I e é raramente encontrado em pacientes diabéticos. A letra x representa qualquer outro alelo além de DR2, DR3 ou DR4.

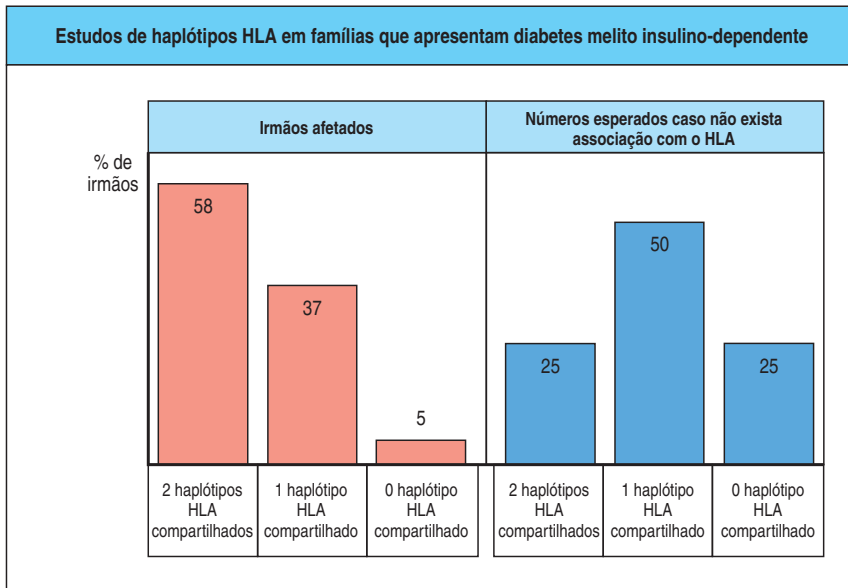


Figura 14.35 Estudos familiares mostram uma forte ligação da suscetibilidade ao diabetes tipo I com o genótipo dos HLA. Em famílias nas quais dois ou mais irmãos possuem diabetes tipo I, é possível comparar o genótipo do HLA dos irmãos afetados. Irmãos afetados compartilham dois haplótipos do HLA com uma frequência maior do que a esperada se o genótipo do HLA não influenciasse na suscetibilidade à doença.

suscetibilidade à doença. Na verdade, a suscetibilidade está intimamente associada a polimorfismos em certa posição na sequência de aminoácidos de DQβ. A sequência de aminoácidos normal, mais comumente verificada, da proteína DQβ, tem um ácido aspártico na posição 57 que é capaz de formar uma ponte salina no final do sulco onde o peptídeo encaixa em DQβ. No entanto, as populações brancas de pacientes diabéticos apresentam principalmente uma valina, serina ou alanina nessa posição, eliminando a possibilidade de moléculas DQ formarem essa ponte (Figura 14.36). A linhagem diabética não-obesa (NOD) de camundongos, que desenvolvem diabetes espontânea, também apresenta uma serina nessa posição na molécula homóloga do MHC de classe II, conhecida como A^{B7}.

A associação do genótipo do MHC à doença autoimune não surpreende, pois as respostas autoimunes envolvem as células T, e a capacidade dessas em responder a um determinado antígeno depende do genótipo do MHC. Assim, as associações podem ser explicadas por um modelo simples em que a suscetibilidade a uma doença autoimune é determinada por diferenças na capacidade de diferentes variantes alélicas de moléculas do MHC em apresentar peptídeos autoantigênicos às células T autorreativas. Isso seria consistente com o que conhecemos a respeito do envolvimento das células T em doenças específicas. No diabetes, por exemplo, existem associações a ambos os alelos do MHC de classes I e II, sendo isso consistente com a descoberta de que células T CD8 e CD4, que respondem aos antígenos apresentados respectivamente pelas moléculas do MHC de classe I e II, controlam a resposta autoimune.

Uma hipótese alternativa para a associação entre o genótipo do MHC e a suscetibilidade a doenças autoimunes enfatiza o papel dos alelos em formatar o repertório do receptor de células T (ver Capítulo 7). Essa hipótese propõe que peptídeos próprios associados a certas moléculas do MHC podem direcionar a seleção positiva de timócitos em desenvolvimento que são específicos para determinados autoantígenos. Tais peptídeos autoantigênicos podem ser expressos em um nível muito baixo ou ligar-se fracamente a moléculas do MHC próprias para direcionar a seleção negativa no timo, mas podem estar presentes em nível suficientemente alto e/ou apresentar ligação forte o bastante para direcionar a seleção positiva. Essa hipótese é apoiada por observações de que I-A^{B7}, a molécula do MHC de classe II associada à doença no camundongo NOD, liga-se de maneira fraca a vários peptídeos e pode, portanto, ser menos eficiente ao direcionar a seleção negativa de células T que se ligam a peptídeos próprios no timo.

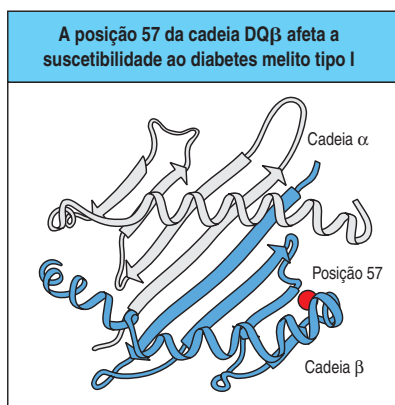


Figura 14.36 Mudanças de aminoácidos na sequência de uma proteína do MHC de classe II estão correlacionadas à suscetibilidade e a proteção contra o diabetes. A cadeia HLA-DQ β 1 contém um resíduo de ácido aspártico na posição 57 na maioria das pessoas; em populações caucasóides, pacientes com diabetes tipo I muitas vezes apresentam valina, serina ou alanina nessa posição, assim como outras diferenças. O Asp 57, mostrado em vermelho na estrutura da cadeia DQ β , forma uma ponte salina (em verde no quadro central) com um resíduo de arginina (em cor-de-rosa) na

cadeia α adjacente (cinza). A mudança para um resíduo não-carregado (p. ex.: alanina, mostrado em amarelo no quadro inferior) rompe essa ponte salina, alterando a estabilidade da molécula DQ. A linhagem de camundongo diabético não-obeso (NOD), que desenvolve diabetes espontânea, mostra uma substituição similar de uma serina por um ácido aspártico na posição 57 da cadeia I-Ab homóloga, e camundongos NOD transgênicos para as cadeias β com Asp 57 apresentam uma acentuada redução na incidência de diabetes IDDM, diabetes melito dependente de insulina. (Cortesia de C. Thorpe.)

14-23 Eventos externos podem iniciar a autoimunidade

A distribuição geográfica das doenças autoimunes revela a distribuição heterogênea entre os continentes, países e grupos étnicos. Por exemplo, a incidência de doenças parece decrescer do norte ao sul no hemisfério norte. Esse gradiente é particularmente proeminente em doenças como esclerose múltipla e diabetes tipo I na Europa, que apresentam maior incidência nos países do norte do que nas regiões Mediterrâneas. Vários estudos mostraram uma incidência reduzida de autoimunidade nos países em desenvolvimento comparado aos mais desenvolvidos.

Existem vários fatores contribuindo para essas variações geográficas, além da suscetibilidade gênica – *status* socioeconômico e dieta parecem ter um papel. Como exemplo de como esses fatores, além da bagagem genética, influenciam o começo da doença é o fato de que mesmo camundongos geneticamente idênticos desenvolvem a doença em tempos e severidade diferentes (ver Figura 14.29). Em humanos, a exposição a infecções e toxinas ambientais podem ser fatores que ajudam a desencadear a autoimunidade. Entretanto, deve-se notar que estudos epidemiológicos e clínicos no século passado também demonstraram uma correlação negativa entre a exposição a certos tipos de infecções no começo da vida e o desenvolvimento de doenças autoimunes. A “hipótese da higiene” é discutida em detalhes na Seção 13-4; ela propõe que a falta de infecção durante a infância pode afetar a regulação do sistema imune mais tardiamente, levando a uma maior chance de apresentar respostas alérgicas e autoimunes.

14-24 A infecção pode levar à doença autoimune propiciando um ambiente que promova a ativação dos linfócitos

Como os patógenos podem iniciar ou modular a autoimunidade? Durante a infecção e a consequente resposta imune, a combinação de mediadores inflamatórios liberados por células apresentadoras de antígenos e linfócitos e a aumentada expressão de moléculas coestimuladoras podem ter efeitos nas chamadas células espectadoras (vizinhas) – linfócitos que não são específicos para os antígenos do agente infeccioso. Os linfócitos autorreativos podem tornar-se ativados nessas circunstâncias, particularmente se a destruição tecidual pela infecção levar a um aumento na disponibilidade do antígeno próprio (Figura 14.37, primeiro quadro).

Em geral, qualquer inflamação levará a uma resposta inflamatória e ao recrutamento de células inflamatórias ao sítio da infecção. A perpetuação, e até exacerbação, da doença autoimune por infecções virais e bacterianas têm sido demonstrada em modelos experimentais em animais. Por exemplo, a severidade de diabetes tipo I em camundongos NOD é exacerbada pela infecção com o vírus Coxsackie B4, que leva à inflamação, ao dano tecidual e à liberação de ilhotas de antígenos sequestrados, e à geração de células T autorreativas.

Discutimos previamente a habilidade de ligantes próprios como sequências de DNA CpG não-metiladas e RNA para ativar diretamente células B autorreativas

através de seus receptores semelhantes ao Toll e, dessa forma, romper a tolerância (ver Seção 14-4). Ligantes microbianos para receptores Toll também podem promover autoimunidade pela estimulação de células dendríticas e macrófagos a produzirem grandes quantidades de citocinas que causam inflamação local e ajudam a estimular e manter células T e B ativas autorreativas. Esse mecanismo pode ser relevante no alargamento que ocorre após a infecção em pacientes com vasculite autoimune associada a anticorpos anticitoplasmáticos em neutrófilos.

Um exemplo de como a exposição a ligantes de receptores semelhantes ao Toll pode induzir inflamação local deriva de um modelo animal de artrite onde a injeção do DNA bacteriano CpG às articulações de camundongos saudáveis induz uma artrite asséptica caracterizada pela infiltração de macrófagos. Esses macrófagos expressam os receptores para as quimiocinas na sua superfície e produzem grandes quantidades de quimiocinas CC, que promovem o recrutamento de leucócitos para o sítio da injeção.

14-25 Reatividade cruzada entre moléculas próprias e moléculas estranhas em patógenos pode levar a respostas contra o que é próprio e, assim, à doença autoimune

A infecção causada por determinados patógenos está associada à sequela autoimune. Alguns patógenos expressam proteínas ou antígenos carboidratados que se assemelham a moléculas do hospedeiro, um fenômeno chamado de **mimetismo molecular**. Em tais casos, anticorpos produzidos contra um epítipo de um patógeno podem reagir de forma cruzada com uma proteína própria (ver Figura 14.37, segundo quadro). Essas estruturas não têm porque ser idênticas: é necessário que sejam suficientemente similares para serem reconhecidas por um mesmo anticorpo. O mimetismo molecular também pode ativar células T autorreativas virgens ou efetoras se um peptídeo processado de um antígeno patogênico é idêntico ou similar a um peptídeo do hospedeiro, resultando em um ataque contra tecidos próprios. Um sistema modelo para demonstrar o mimetismo molecular foi obtido com o uso de camundongos transgênicos que expressam um antígeno viral no pâncreas. Normalmente, não há resposta a esse antígeno “próprio” derivado do vírus. Entretanto, se os camundongos forem infectados com o vírus que foi a fonte do antígeno transgênico desenvolvem diabetes, pois o vírus ativa células T que têm reatividade cruzada com o antígeno viral próprio e atacam o pâncreas (Figura 14.38).

Pode-se perguntar por que esses linfócitos autorreativos não foram eliminados ou inativados pelos mecanismos comuns de autotolerância. Uma razão, como discutido previamente neste capítulo, é que células B e T autorreativas de baixa afinidade não são eficientemente removidas e estão presentes no repertório de linfócitos virgens como linfócitos ignorantes (ver Seção 14-4). Segundo, o forte estímulo pró-inflamatório que acompanha uma infecção poderia ser suficiente para ativar mesmo células T e B anérgicas na periferia, resultando em células responsivas que geralmente estariam em repouso. Terceiro, os patógenos podem fornecer doses locais substancialmente altas de antígenos estimuladores em uma forma imunogênica, enquanto, normalmente, estes estariam indisponíveis aos linfócitos. Dentre alguns exemplos de síndromes autoimunes que envolvem o mimetismo molecular estão a febre reumática, que algumas vezes é seguida de infecção por estreptococo, e artrite reumática, que pode ocorrer após uma infecção entérica.

Após a ativação de linfócitos autorreativos por tal mecanismo, suas funções efetoras podem destruir tecidos próprios. A autoimunidade desse tipo é, algumas vezes, transitória e cessa quando o patógeno causador é eliminado. Esse é o caso da anemia hemolítica após a infecção por micoplasma, em que anticorpos contra o patógeno reagem de forma cruzada com um antígeno nas hemácias, levando à hemólise (ver Seção 14-13). Os autoanticorpos desaparecem quando o paciente se

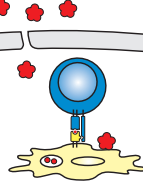
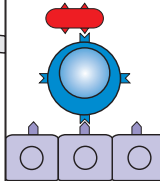
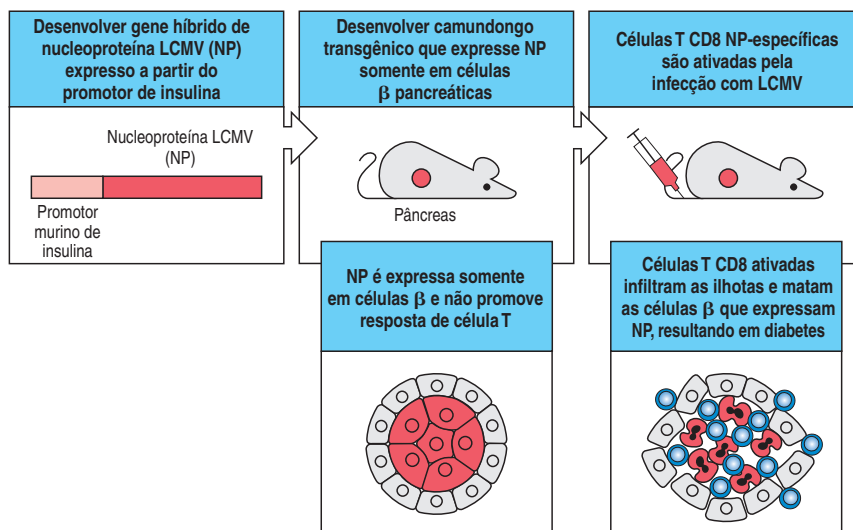
Mecanismo	Rompimento de célula ou da barreira tecidual	Mimetismo molecular
	Liberação de antígenos próprios sequestrados; ativação de células não-toleradas	Produção de anticorpos que reagem de forma cruzada ou células T
Exemplo	Oftalmia simpática	Febre reumática Artrite reativa Doença de Lyme
		

Figura 14.37 Várias formas pelas quais os agentes infecciosos poderiam interromper a autotolerância. Quadro à esquerda: como alguns antígenos são sequestrados da circulação, seja atrás de uma barreira tecidual seja dentro da célula, uma infecção que cause ruptura das células e barreiras teciduais poderia expor antígenos escondidos. Quadro à direita: o mimetismo molecular pode resultar em agentes infecciosos induzindo respostas de células B ou T que podem reagir de forma cruzada com antígenos próprios.

Figura 14.38 A infecção viral pode interromper a tolerância a uma proteína viral transgênica expressa em células β pancreáticas. Camundongos transgênicos que expressam uma nucleoproteína do vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) em suas células β pancreáticas não respondem à proteína e, dessa forma, não desenvolvem diabetes autoimune. Porém, se os camundongos transgênicos são infectados com LCMV, uma potente resposta antiviral das células T citotóxicas é desencadeada, matando as células B e levando ao diabetes. Acredita-se que os agentes infecciosos podem, algumas vezes, desencadear respostas de células T que fazem reação cruzada com peptídeos próprios (um processo conhecido como mimetismo molecular), e isso poderia causar doença autoimune de modo similar.



recupera da infecção. Entretanto, algumas vezes, a autoimunidade continua após a infecção inicial. Isso é verdadeiro em alguns casos de **febre reumática**, que ocasionalmente segue a dor de garganta ou febre escarlatina causada por *Streptococcus pyogenes*. A similaridade entre epítopos em antígenos estreptocócicos e epítopos em alguns tecidos leva ao dano mediado por anticorpos e possivelmente mediado por células T em uma variedade de tecidos, dentre esses, válvulas cardíacas. Apesar de, na maioria dos casos, a febre reumática apresentar-se transitória, especialmente com o tratamento utilizando antibióticos, essa pode tornar-se crônica. De maneira similar, a doença de Lyme, uma infecção causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, é seguida pelo desenvolvimento tardio de autoimunidade, causando a chamada artrite de Lyme. Nesse caso, o mecanismo não está totalmente esclarecido, mas parece envolver a reatividade cruzada de componentes do patógeno e do hospedeiro, levando a uma reação autoimune automantenedora.

14-26 Fármacos e toxinas podem causar síndromes autoimunes

Talvez uma das evidências mais claras de agentes causadores de autoimunidade humana venha dos efeitos de certos fármacos, os quais estimulam reações autoimunes como efeitos colaterais em uma pequena proporção de pacientes. A procainamida, utilizada para tratar arritmias cardíacas, é particularmente notável em induzir autoanticorpos como os do LES, porém raramente patogênicos. Diversos fármacos estão associados ao desenvolvimento de anemia hemolítica autoimune, na qual autoanticorpos contra componentes da superfície de hemácias atacam e destroem essas células (ver Seção 14-13). Toxinas no ambiente também podem causar autoimunidade. Quando metais pesados, como ouro ou mercúrio, são administrados a linhagens de camundongos geneticamente suscetíveis, uma síndrome autoimune previsível, incluindo a produção de autoanticorpos, inicia-se. A definição de quais metais pesados promovem autoimunidade em humanos ainda é incerta, mas os modelos animais demonstram claramente que fatores ambientais, como toxinas, podem exercer papéis importantes em determinadas síndromes.

Os mecanismos pelos quais fármacos e toxinas causam autoimunidade não estão bem determinados. Entretanto, para certos fármacos, considera-se que esses reajam quimicamente com proteínas próprias e formem derivados que o sistema imune reconhece como estranhos. A resposta imune a essas proteínas próprias hapténadas pode levar à inflamação, à deposição do complemento, à destruição tecidual e, finalmente, a respostas imunes contra proteínas próprias originais.

14-27 Eventos randômicos podem ser necessários à iniciação da autoimunidade

Apesar de cientistas e médicos gostarem de atribuir o começo de doenças “espontâneas” a alguma causa específica, isso nem sempre é possível. Pode não existir um vírus ou bactéria, ou até mesmo algum padrão compreensível de eventos, que preceda o início de uma doença autoimune. As chances de encontro ao acaso, nos tecidos linfoides periféricos, de algumas células B e T autorreativas que possam interagir entre si no momento exato em que a infecção fornece sinais pró-inflamatórios pode ser o suficiente. Isso poderia ser um evento raro e, em indivíduos geneticamente resistentes, poderia até mesmo ser controlado. Porém, em indivíduos suscetíveis, tais eventos poderiam ser mais frequentes e/ou mais difíceis de controlar.

Assim, o início ou a incidência da autoimunidade pode ser randômica. A predisposição genética, em parte, representa uma chance maior de ocorrer esse evento randômico. Sob esse ponto de vista, pode-se explicar por que muitas doenças autoimunes aparecem no início da vida adulta ou mesmo depois, após um tempo suficiente para permitir que um evento randômico de baixa frequência ocorra. Isso também pode explicar por que após certos tipos de terapias experimentais agressivas dessas doenças, como transplante de medula óssea ou depleção de células B, a doença autoimune eventualmente reaparece após um longo intervalo de remissão.

Resumo

As causas específicas da maioria das doenças autoimunes não são conhecidas na maioria dos casos. Fatores de risco genéticos incluindo alelos de MHC de classe II em particular e outros genes têm sido identificados, porém muitos indivíduos com variantes gênicas que os predispõem para a doença não a apresentam. Estudos epidemiológicos de populações em animais geneticamente idênticos têm salientado o papel de fatores ambientais no início da autoimunidade; entretanto, embora os fatores ambientais tenham uma influência tão forte quanto fatores genéticos, eles são ainda pouco entendidos. Sabe-se que algumas toxinas e fármacos causam síndromes autoimunes, porém o seu papel nas variedades comuns de doença autoimune não está claro. De maneira similar, algumas síndromes autoimunes podem ocorrer após infecções virais ou bacterianas. Patógenos podem promover autoimunidade, causando inflamação inespecífica e dano tecidual. Esses também podem, algumas vezes, estimular respostas a proteínas próprias, caso expressem moléculas que se assemelhem ao que é próprio, um fenômeno conhecido como mimetismo molecular. É necessário um progresso muito maior para definir os fatores ambientais. Pode ser que não haja um fator ambiental único, ou mesmo identificável, que contribua para a maioria das doenças, e o acaso pode exercer um importante papel na determinação do início de uma síndrome.

Respostas a aloantígenos e rejeição de transplante

O transplante de tecidos para substituir órgãos doentes é, atualmente, uma importante terapia médica. Na maioria dos casos, as respostas imunes adaptativas aos tecidos enxertados são o principal impedimento ao transplante bem-sucedido. A rejeição é causada por respostas imunes a aloantígenos do enxerto, que são proteínas que variam de indivíduo para indivíduo dentro da espécie e são, portanto, percebidas como estranhas pelo receptor. Quando tecidos contendo células nucleadas são transplantados, as respostas das células T às moléculas do MHC altamente polimórficas quase sempre disparam uma resposta contra

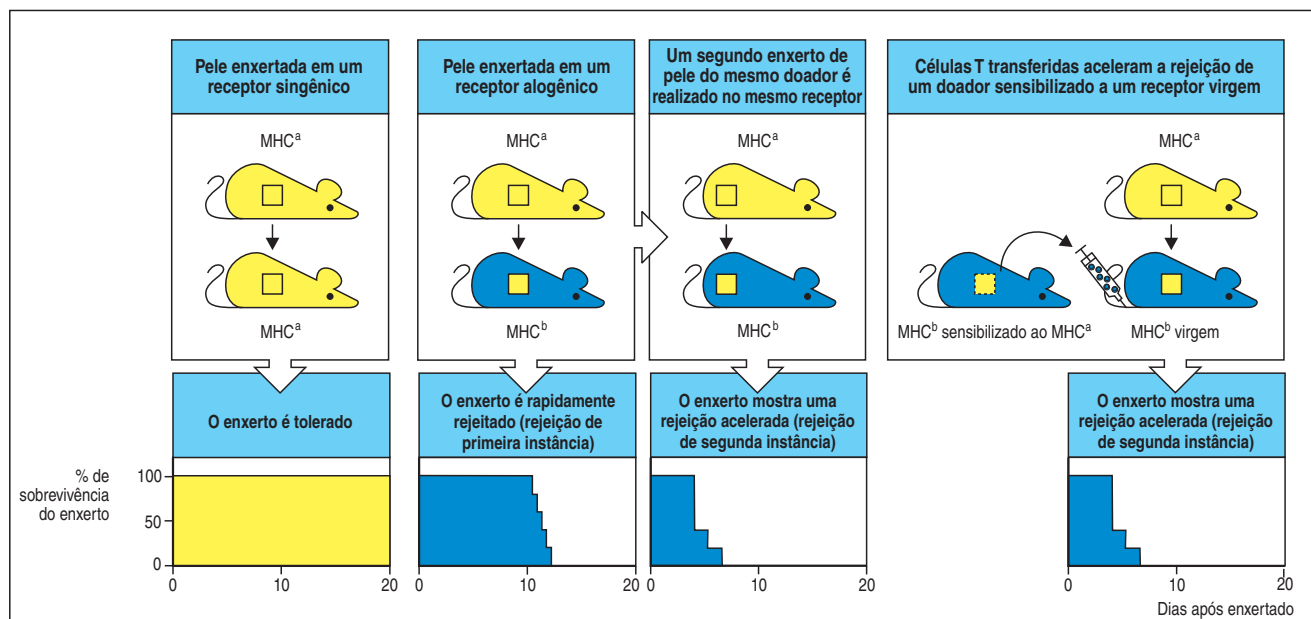
o órgão enxertado. A compatibilidade entre o tipo de MHC do doador e do receptor aumenta o índice de sucesso dos enxertos; porém, a identidade perfeita só é possível quando esses são parentes, e, nesses casos, diferenças genéticas em outros *loci* podem ainda desencadear a rejeição, apesar de menos severa. Na transfusão sanguínea, o primeiro e ainda o mais comum dos transplantes de tecidos, a combinação de MHC não é necessária, já que hemácias e plaquetas expressam pouca proteína do MHC do tipo I e não expressam MHC do tipo II; assim, essas células não são alvos para as células T do receptor. Entretanto, o sangue deve ser combinado de acordo com os antígenos dos grupos sanguíneos ABO e Rh, para evitar a rápida destruição dos eritrócitos incompatíveis por anticorpos do receptor (ver Apêndice I, Seção A-11). Isso é relativamente fácil, pois existem apenas quatro tipos sanguíneos ABO principais e dois tipos Rh. Nesta seção, examinaremos a resposta imune aos enxertos de tecido, indagando por que tais respostas não rejeitam um outro enxerto de tecido estranho tolerado rotineiramente – o feto nos mamíferos.

14-28 A rejeição dos enxertos é uma resposta imunológica mediada primariamente por células T

Figura 14.39 A rejeição do enxerto de pele é o resultado de uma resposta anti-enxerto mediada por células T. Os enxertos singênicos são permanentemente aceitos (primeiro quadro), mas enxertos que diferem no MHC são rejeitados dentro de 10-13 dias (rejeição de segunda instância, segundo quadro). Quando um camundongo é enxertado pela segunda vez com pele do mesmo doador, ele rejeita o segundo enxerto de forma mais rápida (terceiro quadro). Isso é chamado de rejeição de segunda instância e a resposta acelerada é MHC-específica; a pele de um segundo doador do mesmo tipo de MHC é rejeitada de maneira igualmente rápida, enquanto a pele de um doador com MHC diferente é rejeitada em um padrão de primeira instância (não mostrado). O camundongo virgem que recebe células T de um doador sensibilizado comporta-se como se já tivesse sido enxertado (último quadro).

As regras básicas do enxerto de tecidos foram elucidadas, pela primeira vez, utilizando transplantes de pele entre linhagens endocruzadas de camundongo. A pele pode ser enxertada com 100% de sucesso entre diferentes locais de um mesmo animal ou pessoa (um **autoenxerto**) ou entre animais ou pessoas geneticamente idênticos (um enxerto **singênico**). Entretanto, quando a pele é enxertada entre dois indivíduos não-aparentados ou **allogênicos** (**aloenxerto**), o enxerto é inicialmente aceito, mas, então, rejeitado 10 a 13 dias após (Figura 14.39). Essa resposta é chamada de **rejeição de primeira instância** e é bastante consistente. Ela depende de uma resposta das células T do receptor, pois a pele enxertada no camundongo *nude*, que não possui células T, não é rejeitada. Pode-se restaurar a capacidade de rejeição da pele no camundongo *nude* por meio da transferência adotiva de células T normais.

Quando um receptor que já rejeitou um enxerto sofre novo enxerto com pele do mesmo doador, o segundo enxerto é rejeitado mais rapidamente (6 a 8 dias) por uma **rejeição de segunda instância** (ver Figura 14.39). A pele de um terceiro doa-



dor enxertada ao mesmo tempo no mesmo receptor não mostra essa resposta mais rápida, obedecendo à evolução da rejeição de primeira instância. O curso rápido da rejeição de segunda instância pode ser transferido a receptores normais ou irradiados por meio da transferência de células T do receptor inicial, demonstrando que a rejeição do enxerto é provocada por uma reação imunológica específica similar à memória (ver Capítulo 10) a partir de células T específicas clonalmente expandidas e iniciadas para a pele do doador.

As respostas imunes são as barreiras mais importantes contra a eficácia dos transplantes de tecidos, destruindo-os por meio de uma resposta imune adaptativa às suas proteínas estranhas. Essas respostas podem ser mediadas por células T CD8, por células T CD4 ou por ambas. Os anticorpos também contribuem para a rejeição de segunda instância dos enxertos de tecido.

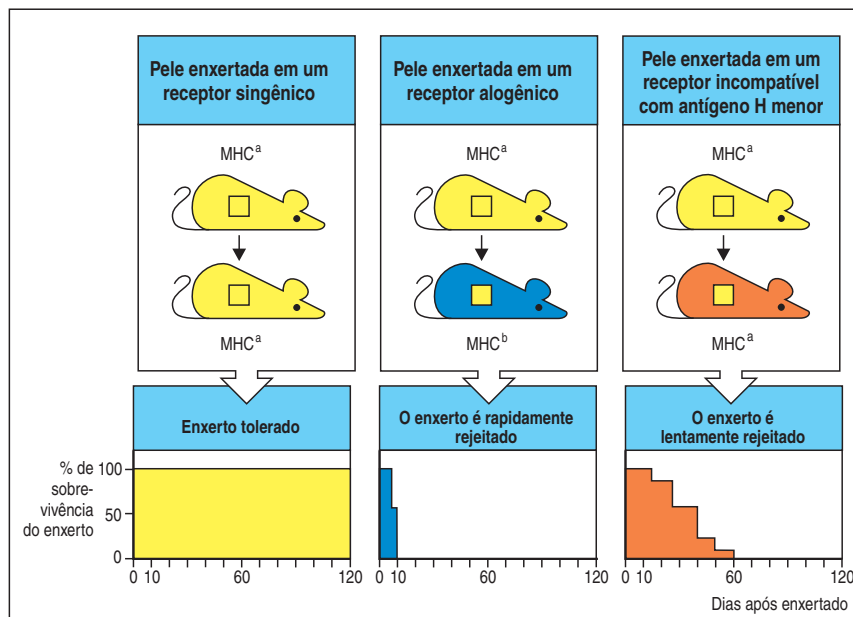
14-29 A combinação do MHC entre doador e receptor melhora a evolução do transplante

Antígenos que diferem entre membros da mesma espécie são chamados de **alo-antígenos**, e a resposta imune direcionada contra tais antígenos é denominada resposta **alorreativa**. Quando o doador e o receptor diferem quanto ao MHC, a resposta imune alorreativa é dirigida contra a molécula ou moléculas do MHC não-próprias alogênicas presentes no enxerto. Na maioria dos tecidos, essas serão predominantemente antígenos do MHC de classe I. Uma vez que um receptor tenha rejeitado um enxerto de determinado tipo de MHC, qualquer enxerto subsequente contendo a mesma molécula do MHC estranha será rejeitado por uma resposta de segunda instância. Como aprendemos no Capítulo 5, a frequência de células T específicas para qualquer molécula do MHC estranha é relativamente elevada, fazendo com que as diferenças em *loci* do MHC sejam o desencadeador mais potente da rejeição dos enxertos iniciais; de fato, o complexo de histocompatibilidade principal foi assim denominado devido ao seu papel central na rejeição de enxertos.

Uma vez que se tornou claro que o reconhecimento de moléculas do MHC estranhas é um importante determinante da rejeição do enxerto, consideráveis esforços foram realizados para combinar o MHC entre o receptor e o doador. Embora o pareamento do MHC, conhecido em humanos como HLA, melhore significativamente a taxa de sucesso clínico dos transplantes de órgãos, em si, ele não previne as reações de rejeição. Existem duas razões principais para isso. A primeira é que a tipagem do HLA é imprecisa, devido ao polimorfismo e à complexidade do MHC humano; indivíduos não-aparentados, tipados como HLA-idênticos com anticorpos contra as proteínas do MHC, raramente possuem genótipos do MHC idênticos. Entretanto, isso não deveria ser um problema em irmãos HLA-idênticos: uma vez que eles herdaram seus genes MHC como um haplótipo, um em cada quatro irmãos deveria ser realmente idêntico quanto ao HLA. Não obstante, os enxertos entre irmãos HLA-idênticos são invariavelmente rejeitados, embora mais lentamente, a não ser que o doador e o receptor sejam gêmeos idênticos. Essa rejeição é o resultado de diferenças entre os antígenos de histocompatibilidade menores, que é a segunda razão para a falha em combinar HLAs para evitar a rejeição. Esses antígenos, que representam peptídeos de proteínas não-MHC alelicamente variáveis, serão discutidos na próxima seção.

Portanto, a não ser que doador e receptor sejam gêmeos idênticos, todos os receptores de enxerto devem receber fármacos imunossupressores para evitar a rejeição. Na verdade, o atual sucesso do transplante de órgãos sólidos deve-se mais a avanços na terapia imunossupressora, discutida no Capítulo 15, do que à melhoria no pareamento dos tecidos. O suprimento limitado de órgãos cadavéricos, junto com a urgência de identificar um receptor, uma vez que um doador se torna disponível, significa que a combinação acurada dos tipos de tecidos é raramente obtida, com a exceção da doação de rins entre irmãos.

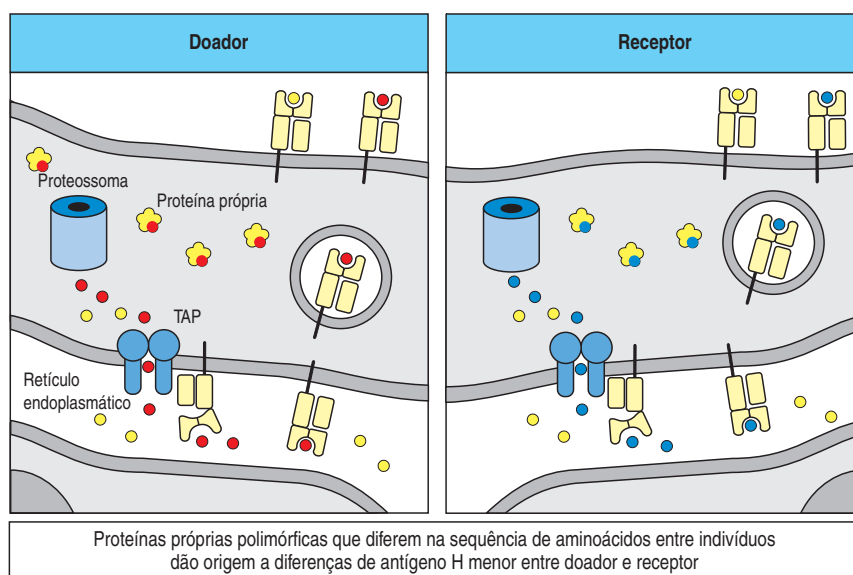
Figura 14.40 Mesmo o pareamento completo do MHC não assegura a sobrevivência do enxerto. Apesar de enxertos singênicos não serem rejeitados (quadro à esquerda), enxertos de doadores com MHC idêntico que diferem em outros *loci* (*loci* de antígeno H menor) são rejeitados (quadro à direita), ainda que mais lentamente do que enxertos com diferenças no MHC (quadro central).



14-30 Em enxertos com MHC idênticos, a rejeição é causada por peptídeos de outros aloantígenos ligados a moléculas do MHC do enxerto

Quando o doador e o receptor são idênticos para o MHC, mas diferem em outros *loci* genéticos, a rejeição do enxerto não é tão rápida (Figura 14.40). Moléculas do MHC de classe I e classe II ligam e apresentam uma seleção de peptídeos derivados de proteínas produzidos pela célula, e se polimorfismos nessas proteínas resultam na produção de diferentes peptídeos em diferentes membros de uma espécie, eles podem ser reconhecidos como **antígenos de histocompatibilidade menores** (Figura 14.41). Uma série de proteínas que induzem respostas de histocompatibilidade menor é codificada no cromossoma Y. As respostas induzidas por essas proteínas são conhecidas como H-Y. Como esses genes específicos de cromossoma Y não são expressos em fêmeas, respostas de histocompatibilidade menor antimalo ocorrem nessas; entretanto, as respostas de machos antifêmea não são verifi-

Figura 14.41 Os antígenos H menores são peptídeos derivados de proteínas celulares polimórficas ligados a moléculas do MHC de classe I. Proteínas próprias são rotineiramente digeridas por proteossomas dentro do citosol celular, e os peptídeos derivados dessas são enviados ao retículo endoplasmático, onde irão ligar-se a moléculas do MHC de classe I e, então, serão encaminhados à superfície celular. Se uma proteína polimórfica difere entre o doador do enxerto (mostrado em vermelho, à esquerda), ela pode dar origem a um peptídeo antígeno (vermelho na célula do doador) que pode ser reconhecido pelas células T do receptor como estranho, estimulando uma resposta imune. Tais antígenos são os antígenos H menores.



cadáveres, pois ambos, fêmeas e machos, expressam genes do cromossoma X. Um antígeno H-Y foi identificado em camundongos e em seres humanos como peptídeos de uma proteína codificada pelo gene do cromossoma Y *Smcy*. Um homólogo de *Smcy* no cromossoma X, denominado *Smcx*, não contém essas sequências de peptídeos, as quais somente são expressas em machos. A maioria dos antígenos de histocompatibilidade menores, codificados por genes autossômicos, é desconhecida, apesar de recentemente terem sido identificados 10 em nível genético.

A resposta aos antígenos de histocompatibilidade menores é, de várias formas, análoga à resposta à infecção viral. Porém, uma resposta antiviral elimina somente células infectadas, ao passo que todas as células no enxerto expressam esses antígenos e, portanto, todo o enxerto é destruído em resposta a esses. Dada a certeza virtual de não-pareamentos de antígenos de histocompatibilidade menores entre dois indivíduos quaisquer e a potência de reações que estimulam, não há dúvidas de que o sucesso de transplantes requer o uso de poderosos fármacos imunossupressores.

14-31 Existem dois modos de apresentar aloantígenos aos linfócitos T do receptor no transplante

Antes que as células T virgens alorreativas possam causar rejeição, elas devem ser ativadas por células apresentadoras de antígenos que portem as moléculas do MHC alogênicas e possuam atividade coestimuladora. Os enxertos de órgãos possuem células apresentadoras de antígeno originárias do doador, conhecidas como leucócitos passageiros, e essas são um importante estímulo à alorreatividade. Essa via de sensibilização a um enxerto parece envolver as células apresentadoras de antígeno do doador que deixam o enxerto e migram através da linfa até os linfonodos regionais. Lá, elas podem ativar as células T do hospedeiro que possuem receptores de células T específicos. As células T alorreativas efetoras ativadas são, então, trazidas de volta ao enxerto, o qual elas atacam diretamente (Figura 14.42). Essa via de reconhecimento é conhecida como **alorreconhecimento direto** (Figura 14.42, quadro à esquerda). De fato, se o tecido enxertado está depletado de células apresentadoras de antígeno por um tratamento com anticorpos ou por incubação prolongada, a rejeição ocorre somente após um período muito maior. Além disso, se o sítio de enxerto não possui drenagem linfática, não ocorre resposta contra o enxerto.

Um segundo mecanismo de reconhecimento do aloenxerto que leva à sua rejeição é a captação de proteínas alogênicas por células apresentadoras de antígeno do próprio receptor e sua apresentação às células T, incluindo T_{reg} , por moléculas do MHC próprias. O reconhecimento de proteínas alogênicas apresentadas dessa forma é conhecido como **alorreconhecimento indireto** (ver Figura 14.43, quadro à direita). Dentre os peptídeos derivados do enxerto, apresentados pelas células apresentadoras de an-

Figura 14.42 O início da rejeição do enxerto normalmente envolve a migração, a partir do enxerto, de células apresentadoras de antígeno do doador para linfonodos locais. O exemplo de um enxerto de pele é ilustrado, em que células de Langerhans são as células apresentadoras de antígenos. Essas exibem peptídeos do enxerto em sua superfície. Após a migração até um linfonodo, essas células apresentadoras de antígenos encontram células T virgens recirculantes específicas para antígenos do enxerto e estimulam essas células a se dividirem. As células T efetoras ativadas resultantes migram, via ducto torácico, até o sangue, dirigindo-se ao tecido enxertado, o qual destroem rapidamente. A destruição é altamente específica para células derivadas do doador, sugerindo ser mediada por citotoxicidade direta e não por processos inflamatórios inespecíficos.

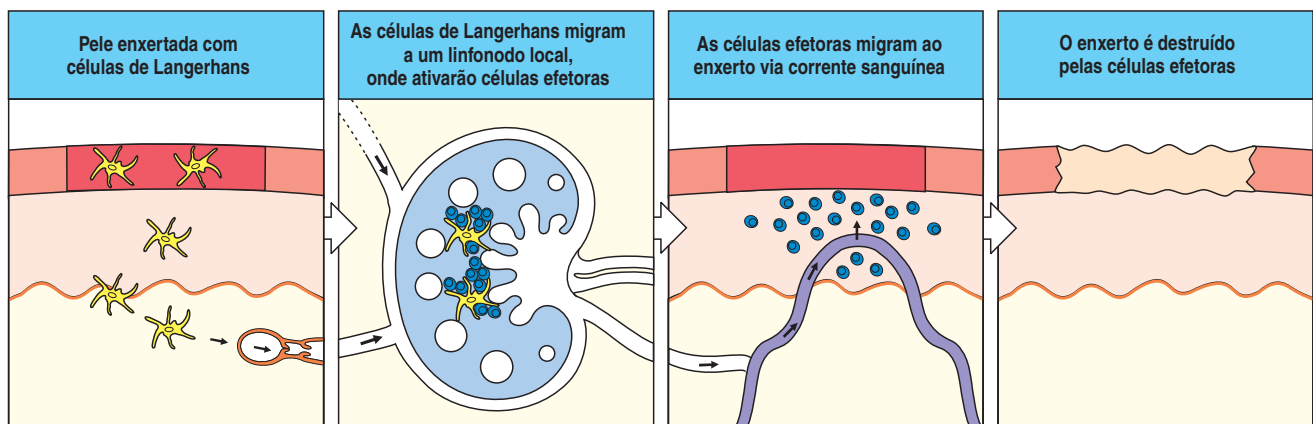
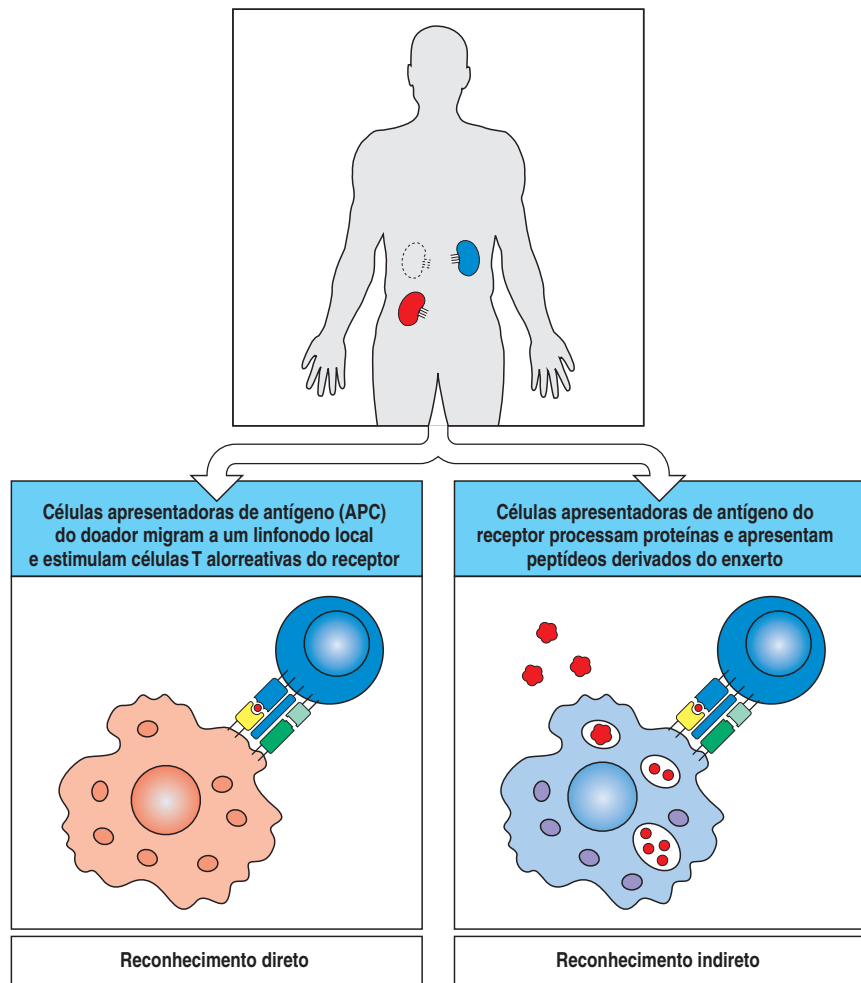


Figura 14.43 Os aloantígenos em órgãos enxertados podem ser reconhecidos de duas maneiras diferentes. O reconhecimento direto de um órgão enxertado (em vermelho no quadro superior) é mediado por células T cujos receptores têm especificidade para a molécula do MHC alógena de classes I e II em combinação com o peptídeo. Essas células T autorreativas são estimuladas por células apresentadoras de antígeno (APC) do doador, que expressam a molécula do MHC alógena e atividade coestimulatória (quadro inferior à esquerda). O reconhecimento indireto do enxerto (quadro inferior à direita) é mediado por células T, cujos receptores são específicos para peptídeos alógenos derivados do órgão enxertado. Proteínas do enxerto (vermelho) são processadas por células apresentadoras de antígeno do receptor e são apresentadas por moléculas do MHC de classes I e II próprias.



tígeno do receptor, estão os antígenos de histocompatibilidade menores e também os peptídeos das moléculas do MHC estranhas em si, que são uma importante fonte de peptídeos polimórficos reconhecidos pelas células T do receptor, apesar de, nesse caso, isso ocorrer somente se o enxerto for MHC-combinado com o receptor.

As contribuições relativas do alorreconhecimento direto e indireto na rejeição do enxerto não são conhecidas. Acredita-se que o alorreconhecimento direto seja, em grande parte, responsável pela rejeição aguda, especialmente quando o MHC diferente significa que a frequência de células T diretamente autorreativas do receptor é elevada. Além disso, um ataque direto de células T citotóxicas sobre as células do enxerto somente pode ser realizado por células T que reconhecem as moléculas MHC do enxerto diretamente. Contudo, as células T com aloespecificidade indireta podem contribuir para a rejeição do enxerto ativando os macrófagos, que causam lesão tecidual e fibrose e também parecem ser importantes no desenvolvimento de uma resposta de aloanticorpos a um enxerto. Os anticorpos produzidos contra antígenos estranhos de outro membro da mesma espécie são conhecidos como **aloanticorpos**.

14-32 Os anticorpos que reagem com o endotélio causam rejeição hiperaguda do enxerto

As respostas de anticorpos também são uma importante causa potencial de rejeição do enxerto. Os aloanticorpos preexistentes contra antígenos do grupo sanguíneo e antígenos do MHC polimórficos podem causar a rápida rejeição de órgãos trans-

plantados em uma reação dependente de complemento que pode ocorrer dentro de alguns minutos após o transplante. Esse tipo de reação é conhecida como **rejeição hiperaguda do enxerto**. A maioria dos enxertos que são transplantados rotineiramente na medicina clínica são enxertos de órgãos vascularizados, ligados diretamente à circulação do receptor. Em alguns casos, o receptor pode já possuir anticorpos circulantes contra os antígenos do enxerto do doador. Anticorpos do tipo ABO podem ligar-se a todos os tecidos, não somente a eritrócitos. Esses são pré-formados e são relevantes em todos os indivíduos ABO-diferentes. Além disso, anticorpos contra outros antígenos podem ser produzidos em resposta a um transplante anterior ou a uma transfusão sanguínea. Todos os anticorpos preexistentes podem causar uma rejeição muito rápida de enxertos vascularizados, pois eles reagem contra antígenos das células endoteliais vasculares do enxerto e iniciam as cascatas do complemento e da coagulação sanguínea. Os vasos do enxerto tornam-se bloqueados, causando sua morte imediata. Tais enxertos tornam-se ingurgitados e de cor púrpura, devido ao sangue da hemorragia, que se torna desoxigenado (Figura 14.44). Esse problema pode ser evitado realizando uma combinação dos grupos ABO, assim como uma **prova cruzada** entre o doador e o receptor. A prova cruzada procura determinar se o receptor tem anticorpos que reagem contra as células brancas do doador. Caso anticorpos desse tipo sejam encontrados, haverá uma séria contraindicação ao transplante, pois quase certamente haverá rejeição hiperaguda.

Entretanto, os dogmas estão mudando. A presença de aloanticorpos contra o MHC doador-específicos e uma prova cruzada positiva não é atualmente mais considerada o fator restritivo principal na sobrevivência do enxerto. A dessensibilização do paciente pelo tratamento com imunoglobulina intravenosa tem sido um sucesso em uma proporção de pacientes nos quais estavam presentes anticorpos contra o tecido do doador. Portanto, uma prova cruzada positiva não é uma contraindicação absoluta para transplante.

Um problema muito semelhante impede o uso de rotina de órgãos animais – **xenoenxertos** – em transplantes. Se os xenoenxertos pudessem ser utilizados, superariam a maior limitação na terapia de transplante de órgãos, que é a grande falta de doadores. Têm-se sugerido os porcos como uma fonte potencial de xenoenxertos, pois têm um tamanho similar aos seres humanos e são facilmente reproduzidos. A maioria dos seres humanos e de outros primatas possui anticorpos que reagem com os antígenos ubíquos carboidratados da superfície celular (α -Gal) de outras espécies de mamíferos, incluindo os porcos. Quando são realizados xenoenxertos de porco em seres humanos, esses anticorpos desencadeiam uma rejeição hiperaguda ligando-se às células endoteliais do enxerto e dando início às cascatas do complemento e da coagulação. O problema da rejeição hiperaguda é exacerbado em xenoenxertos, pois as proteínas reguladoras do complemento, como a CD59, a DAF (CD55) e a MCP (CD46) (ver Seção 2-22), atuam de forma menos eficiente na barreira entre as espécies, e, assim, as proteínas reguladoras do porco, por exemplo, não podem proteger o enxerto do ataque pelo complemento humano.

Um recente passo em direção ao xenotransplante tem sido o desenvolvimento de porcos transgênicos expressando DAF humano, assim como porcos que não possuem α -Gal. Essas abordagens podem, um dia, reduzir ou eliminar a rejeição hiperaguda em xenotransplantes. Entretanto, a rejeição hiperaguda é somente a primeira barreira enfrentada por um órgão xenotransplantado. Os mecanismos de rejeição do enxerto mediados por linfócitos T podem ser extremamente difíceis de solucionar com os regimes imunossupressores atualmente disponíveis.

14-33 A rejeição crônica de órgãos é causada pela lesão vascular inflamatória ao enxerto

O sucesso da imunossupressão moderna significa que aproximadamente 90% dos enxertos de rim cadavérico ainda estão funcionando um ano após o transplante. Porém, não houve melhorias nas taxas de sobrevivência do enxerto a longo prazo: a

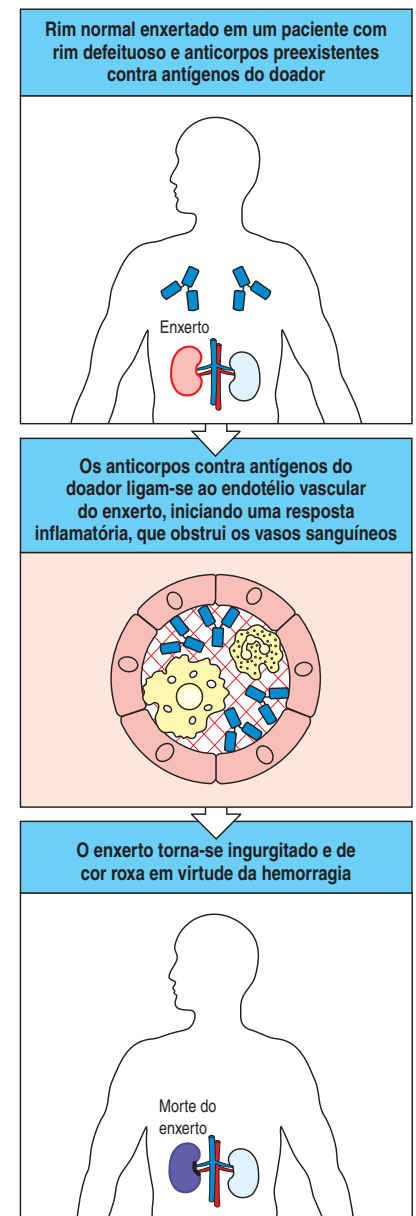


Figura 14.44 Anticorpos preexistentes contra antígenos do doador do enxerto podem causar rejeição hiperaguda do enxerto. Em alguns casos, os receptores já têm anticorpos contra antígenos do doador, que são, frequentemente, antígenos de grupos sanguíneos. Quando o órgão do doador é enxertado em tais receptores, esses anticorpos ligam-se ao endotélio vascular no enxerto, iniciando as cascatas do complemento e da coagulação. Os vasos sanguíneos no enxerto tornam-se obstruídos por coágulos e vazam, causando hemorragia dentro do enxerto. Esse torna-se ingurgitado e de cor roxa pela presença de sangue desoxigenado.

meia-vida de sobrevida funcional dos aloenxertos renais permanece em cerca de oito anos. A principal causa da falência tardia do órgão é a rejeição crônica, caracterizada por arterioesclerose concêntrica de vasos sanguíneos do enxerto, acompanhada por fibrose glomerular e tubular e atrofia.

Os mecanismos que contribuem para a rejeição crônica podem ser divididos entre aqueles devidos à alorreatividade e aqueles devidos a outras vias, e entre eventos precoces e tardios após o transplante. A alorreatividade pode ocorrer dias e semanas após o transplante e pode causar rejeição aguda. Respostas alorreativas também podem ocorrer meses e anos após o transplante e podem estar associadas a uma gradual perda da função do órgão transplantado, que é clinicamente difícil de detectar. Outras importantes causas de rejeição crônica a enxertos incluem a lesão por isquemia (dano por reperfusão), que ocorre no momento do enxerto mas pode causar efeitos adversos posteriores no órgão enxertado e fatores adversos de desenvolvimento tardio, como a toxicidade crônica por ciclosporina ou a infecção por citomegalovírus.

A infiltração dos vasos e tecidos do enxerto por macrófagos, seguida pela fibrose, é a característica histológica proeminente da rejeição tardia do enxerto. Desenvolveu-se um modelo de lesão no qual as células T alorreativas que infiltram o enxerto secretam citocinas, que estimulam a expressão de moléculas de adesão endotelial e também secretam quimiocinas como CCL5 (ver Figura 2.46), que atraem monócitos que amadurecem em macrófagos no enxerto. Uma segunda fase de inflamação crônica sobrevém, dominada por produtos de macrófagos que incluem a IL-1, o TNF- α e a quimiocina CCL2, levando ao recrutamento adicional de macrófagos. Esses mediadores conspiram para causar inflamação crônica e fibrose, que eventualmente levam à falência irreversível do órgão. Modelos animais de rejeição crônica também demonstram que anticorpos IgG alorreativos podem induzir arterioesclerose acelerada em órgãos sólidos transplantados.

Tecido transplantado	Nº de transplantes nos EUA (2006)*	Sobrevivência de 5 anos
Rim	18.017	71,9%
Fígado	6.650	67,4%
Coração	2.192	71,5%
Pâncreas	1.387	53,2% [#]
Pulmão	1.405	46,3%
Córnea	~40.000 [†]	~70%
Medula óssea	15.000 [‡]	40% / 60%

Figura 14.45 Tecidos comumente transplantados em medicina clínica. Os números de transplante de órgãos realizados nos Estados Unidos em 2006 são ilustrados. *Número de transplantes inclui o transplante de múltiplos órgãos. Dados de United Network for Organ Sharing. [#] Sobrevida do pâncreas é de 53,2% quando transplantado sozinho, e de 76,3% quando transplantado com um rim. [†] Dados para 2000, cortesia de National Eye Institute. [‡] Dados para 2005, do International Bone Marrow Transplant Registry somente para transplantes alogênicos; a sobrevida depende da doença e é aguda para 40%, e crônica para 60% dos pacientes com leucemia mielogênica. Todos os enxertos, exceto os da córnea, necessitam de uma imunossupressão por um longo período.

14-34 Diversos órgãos são rotineiramente transplantados em medicina clínica

Embora a resposta imune dificulte o transplante, existem poucas terapias alternativas para a falência de órgãos. Três importantes avanços tornaram possível o uso de transplantes de órgãos rotineiramente na clínica. Primeiro, a habilidade técnica para realizar cirurgias de transplante tem sido dominada por muitas pessoas. Segundo, organizaram-se redes de centros de transplante para assegurar que os poucos órgãos saudáveis disponíveis sejam tipados quanto ao HLA e combinados com os receptores mais aceitáveis. Terceiro, o uso de potentes fármacos imunossupressores, especialmente a ciclosporina A e o FK-506 (Tacrolimo), para inibir a ativação das células T (ver Capítulo 15), ou o bloqueio do receptor para a IL-2 pela rapamicina, que provoca a apoptose aloespecífica de linfócitos T CD4 ativados, tem aumentado consideravelmente as taxas de sobrevida dos enxertos. Os diferentes órgãos transplantados na clínica são listados na Figura 14.45. Algumas dessas cirurgias são realizadas rotineiramente com altas taxas de sucesso. O órgão mais frequentemente transplantado é o rim, o primeiro órgão transplantado com sucesso entre gêmeos idênticos na década de 1950. O transplante de córnea é ainda mais frequente; esse tecido constitui um caso especial, pois não é vascularizado, e os enxertos de córnea entre pessoas não-aparentadas geralmente são bem-sucedidos, mesmo sem a imunossupressão.

Existem, entretanto, muitos outros problemas além da rejeição do enxerto associados ao transplante de órgãos. Em primeiro lugar, é difícil obter doadores de órgãos, e isso é principalmente um problema quando o órgão envolvido é vital, como o coração ou o fígado. Em segundo lugar, a doença que destruiu o órgão do paciente também pode destruir o enxerto, como na destruição de células β pancreáticas no diabetes. Em terceiro lugar, a imunossupressão necessária para evitar a rejeição do enxerto aumenta o risco de câncer e infecção. Todos esses problemas precisam ser resolvidos antes que o transplante clínico se torne um lugar-comum. Os problemas mais passíveis de solução científica são o desenvolvimento de meios mais efetivos

de imunossupressão, a indução de tolerância específica ao enxerto e o desenvolvimento de xenoenxertos como solução prática para a disponibilidade de órgãos.

14-35 O corolário da rejeição de enxertos é a doença enxerto-*versus*-hospedeiro

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma terapia bem-sucedida para alguns tumores derivados de precursores da medula óssea, como determinadas leucemias e linfomas. Esse também pode ser utilizado para a cura de algumas doenças de imunodeficiência primária (ver Capítulo 12) e doenças de células-tronco hematopoiéticas herdadas, como as formas graves de talassemia, por meio da substituição de células-tronco geneticamente defeituosas por células normais de um doador. Na terapia de leucemia, a medula óssea do receptor, a fonte da leucemia, deve ser primeiramente destruída por uma combinação de irradiação e quimioterapia citotóxica agressiva. Uma das principais complicações do transplante alógeno de medula óssea é a doença **enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD)**, em que células T maduras do doador que contaminam a medula óssea alógena reconhecem os tecidos do receptor como estranhos, causando uma grave doença inflamatória caracterizada por exantemas, diarreia e doença hepática. A GVHD é particularmente virulenta quando há uma diferença em um antígeno principal do MHC de classe I ou II. A maioria dos transplantes só é realizada quando o doador e o receptor são parentes com HLA combinantes, ou, de forma menos frequente, quando há uma combinação com o HLA de um doador não-aparentado. Entretanto, assim como no transplante de órgãos, a GVHD também ocorre em um contexto de diferenças entre antígenos de histocompatibilidade menores; por esse motivo, a imunossupressão deve ser utilizada em todos os transplantes de células-tronco.

A presença de células T alorreativas pode ser facilmente demonstrada, experimentalmente, pela **reação de linfócitos mistos (MLR)**, na qual os linfócitos de um doador potencial são misturados a linfócitos irradiados do receptor em potencial. Se os linfócitos do doador contêm células T virgens alorreativas, que reconhecem aloantígenos nos linfócitos do receptor, eles responderão por divisão celular (Figura 14.46). A MLR é, algumas vezes, utilizada na seleção de doadores para transplantes de medula óssea, quando o essencial é a menor resposta alorreativa pos-

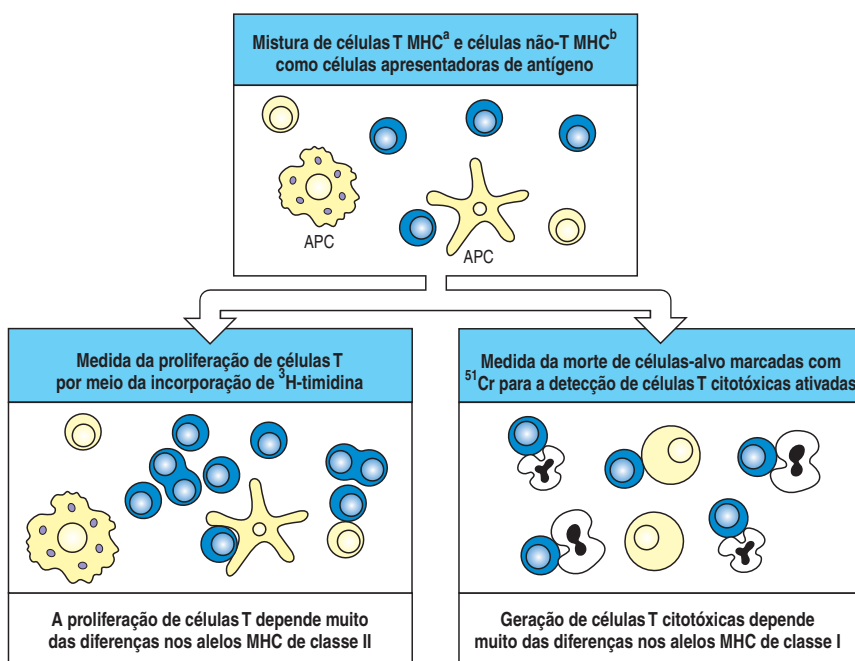


Figura 14.46 A reação de linfócitos mistos (MLR) pode ser utilizada para detectar a histocompatibilidade. Linfócitos de dois indivíduos, que estão para ser testados para compatibilidade, são isolados do sangue periférico. As células de um indivíduo (amarelo), que também incluirão células apresentadoras de antígenos, são irradiadas ou tratadas com mitomicina C; elas atuarão como células estimuladoras, mas não podem responder com síntese de DNA e divisão celular a um estímulo antigênico das células do outro indivíduo. As células de ambos os indivíduos são, então, misturadas (quadro superior). Caso os linfócitos não-irradiados (os responsivos, em azul) contêm células T autorreativas, essas serão estimuladas a proliferar e se diferenciar em células efetoras. Dentro de 3 a 7 dias após a mistura, a cultura é avaliada para a proliferação de células T (quadro inferior, à esquerda), que é basicamente o resultado das células T CD4 reconhecendo diferenças em moléculas do MHC de classe II, e para a geração de células T citotóxicas ativadas (quadro inferior, à direita), que respondem a diferenças nas moléculas do MHC de classe I.

Figura 14.47 Tipos de células apresentadoras de antígeno do receptor são necessárias para um eficiente início da doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD). Células T que acompanham as células-tronco hematopoiéticas do doador (quadro à esquerda) podem reconhecer antígenos de histocompatibilidade menores do receptor e iniciar uma resposta imune contra os tecidos desse. No transplante de células-tronco, os antígenos de histocompatibilidade menores poderiam ser apresentados por células apresentadoras de antígeno do receptor ou do doador, as últimas derivando do enxerto de células-tronco e de células precursoras que se diferenciam após o transplante. A figura ilustra células apresentadoras de antígeno como as células dendríticas em um linfonodo (quadro central). Em camundongo, tem sido possível inativar as células apresentadoras de antígenos do hospedeiro utilizando o nocaute de genes. Tais receptores são totalmente resistentes à GVHD mediada por células T CD8 do doador (quadro à direita). Assim, a apresentação cruzada de antígenos de histocompatibilidade menores do receptor em células dendríticas do doador não é suficiente para estimular a GVHD; aqueles antígenos sintetizados endogenamente e apresentados por células apresentadoras de antígeno do receptor são necessários para estimular as células T do doador. Para que seja possível utilizar essa estratégia para prevenir a GVHD em pacientes humanos, serão necessárias maneiras de depletar as células apresentadoras de antígeno do receptor. Esses são os objetos de pesquisa em inúmeros laboratórios.

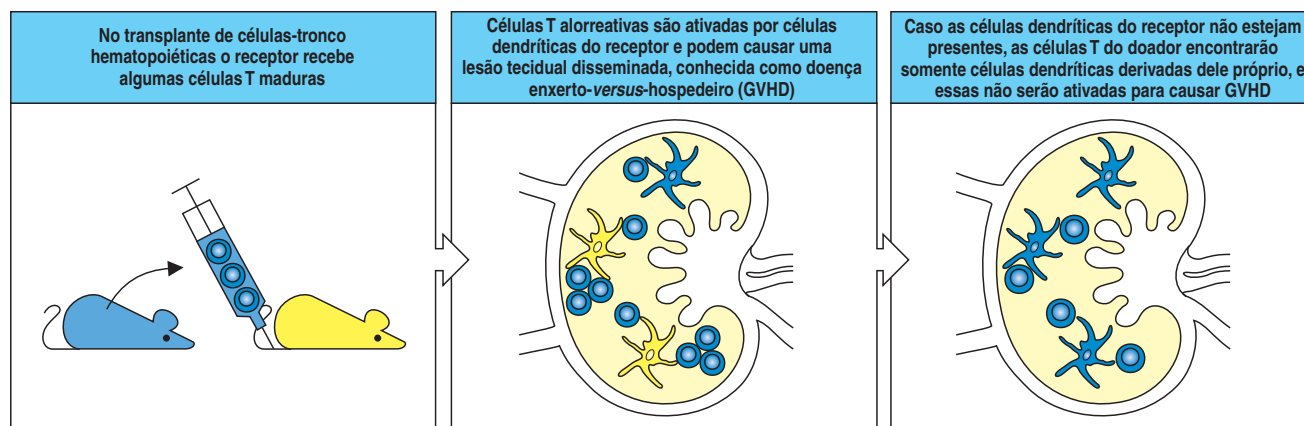
sível. Entretanto, a limitação da MLR na seleção dos doadores de medula óssea é que o teste não quantifica acuradamente as células T alorreativas. Um teste mais preciso é uma versão do ensaio de diluição limitante (ver Apêndice I, Seção A-25), que conta precisamente a frequência de células T alorreativas.

Embora a GVHD seja nociva ao receptor de um transplante de medula óssea, pode haver alguns efeitos benéficos que são cruciais para o sucesso da terapia. Muito do efeito terapêutico do transplante de medula óssea na leucemia pode ser devido a um **efeito enxerto-versus-leucemia**, em que a medula óssea alógênica reconhece os antígenos de histocompatibilidade menores ou antígenos tumor-específicos expressos pelas células leucêmicas, levando as células do doador a matar as células leucêmicas. Uma das opções de tratamento para suprimir o desenvolvimento da GVHD é a eliminação *in vitro* de células T maduras da medula óssea do doador antes do transplante, removendo, assim, as células T alorreativas. Aquelas células T da medula do doador que subsequentemente amadurecem *in vivo* no receptor são tolerantes aos antígenos desse. Embora a eliminação da GVHD traga benefícios para o paciente, existe um aumento no risco de recidiva leucêmica, o que fornece fortes evidências em apoio ao efeito enxerto-versus-leucemia.

A imunodeficiência é uma outra complicação da depleção de células T do doador. Em virtude de a maioria das células T do receptor ser destruída pela combinação de altas doses de quimioterapia e irradiação utilizadas no tratamento do paciente antes do transplante, as células T do doador são a principal fonte de células T maduras reconstituintes após o transplante. Isso é particularmente observado em adultos, que possuem uma baixa função residual do timo. Se muitas células T forem depletadas do enxerto, consequentemente, os receptores transplantados experenciam e, em diversos casos, morrem em razão de inúmeras infecções oportunistas. A necessidade de equilibrar os benefícios do efeito enxerto-versus-leucemia e da imunocompetência com os efeitos adversos da GVHD causados por células T do doador tem gerado muitas pesquisas. Uma abordagem particularmente promissora é evitar que células T reajam com antígenos do receptor que elas poderiam encontrar logo após o transplante. Isso é alcançado por meio da depleção de células apresentadoras de antígeno do receptor, as células dendríticas essenciais (Figura 14.47). Evidentemente, nessa situação, as células T do doador não são ativadas durante a inflamação inicial que acompanha o transplante e não promovem GVHD. Entretanto, não está claro se haveria um efeito enxerto-versus-leucemia nesse contexto.

14-36 Células T reguladoras estão envolvidas na resposta imune alorreativa

Como em todas as respostas imunes, acredita-se agora que as células T reguladoras CD4 CD25 cumpram um papel importante como imunorreguladoras na resposta imune alorreativa envolvida com o enxerto. Os experimentos em transplan-



te de células da medula óssea alogênica têm esclarecido algumas questões. Assim, a depleção das células T_{reg} CD4 CD25 no receptor ou T_{reg} CD4 CD25 do enxerto de medula óssea antes do transplante aceleraram o início de GVHD e seguido de morte. Em contraposição, o suprimento ao enxerto de T_{reg} CD4 CD25 frescas ou T_{reg} CD4 CD25 ativadas e expandidas *ex vivo* retardou ou mesmo preveniu a morte por GVHD. Esses experimentos sugerem que o enriquecimento ou a geração de células T_{reg} em enxertos de medula óssea possa proporcionar no futuro uma terapia para a GVHD.

Uma outra classe de células T reguladoras – as células T_{reg} $CD8^+$ $CD28^-$ – possui um fenótipo anérgico e acredita-se que mantenha a tolerância de células T indiretamente, inibindo a capacidade das células apresentadoras de antígenos de ativar as células T auxiliares. Células desse tipo foram isoladas de pacientes transplantados. Elas podem ser distinguidas das células T CD8 citotóxicas autorreativas porque não apresentam atividade citotóxica contra as células do doador e expressam níveis do receptor do inibidor de morte CD94 (ver Seção 2-31). Estas descobertas sugerem a possibilidade de que as células T_{reg} $CD8^+$ $CD28^-$ interfiram com a ativação das células apresentadoras de antígenos e na manutenção da tolerância ao transplante.

14-37 O feto é um aloenxerto que é repetidamente tolerado

Todos os transplantes discutidos até agora são artefatos da tecnologia médica moderna. Contudo, um tecido “estranho” que é repetidamente enxertado e tolerado é o feto nos mamíferos. O feto é portador de MHC paternos e antígenos de histocompatibilidade menores diferentes daqueles da mãe (Figura 14.48), e, ainda assim, uma mãe pode gerar, de modo bem-sucedido, vários filhos que expressam as mesmas proteínas do MHC estranhas originárias do pai. A misteriosa falta de rejeição do feto tem desafiado gerações de imunologistas, e ainda não surgiu uma explicação adequada. Um dos problemas é que a aceitação do aloenxerto fetal é tão normal que é difícil estudar o mecanismo que evita a rejeição; se o mecanismo de rejeição ao feto é raramente ativado, como analisar os mecanismos que o controlam?

Várias hipóteses têm sido sugeridas para explicar a tolerância normalmente demonstrada ao feto. Foi proposto que, por alguma razão, o feto não é reconhecido como estranho. Há evidências contra essa hipótese, pois mulheres que geraram vários filhos geralmente produzem anticorpos contra as proteínas do MHC paternas e antígenos de eritrócitos; de fato, essa é a melhor fonte de anticorpos para a tipagem humana do MHC. Entretanto, a placenta, que é um tecido derivado do feto, parece sequestrá-lo das células T maternas. A camada externa da placenta, a interface entre os tecidos fetais e maternos, é o trofoblasto. Esse não expressa as proteínas clássicas do MHC de classes I e II, tornando-se resistente ao reconhecimento e ao ataque pelas células T maternas. Os tecidos que não possuem a expressão da classe I são, entretanto, vulneráveis ao ataque por células NK (ver Seção 2-31). O trofoblasto pode ser protegido do ataque pelas células NK por meio da expressão de uma molécula HLA de classe I – a HLA-G. Essa proteína demonstrou ligar-se aos dois principais inibidores dos receptores NK, KIR1 e KIR2, e inibir a morte pelas células NK.

A placenta também pode sequestrar o feto das células T da mãe por um mecanismo ativo de retirada de nutrientes. A enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) é expressa em altos níveis por células na interface mãe-feto. Essa enzima cataboliza e, portanto elimina, o aminoácido essencial triptofano nesse local, e células T que não têm acesso ao triptofano mostram resposta reduzida. A inibição da IDO em camundongas grávidas, usando o inibidor 1-metiltryptofano, causa uma rápida rejeição de fetos alogênicos, mas não de singênicos. Isso apóia a hipótese de que células T maternas, alorreativas a proteínas do MHC paternas, podem ser mantidas em xeque na placenta por meio da privação de triptofano.

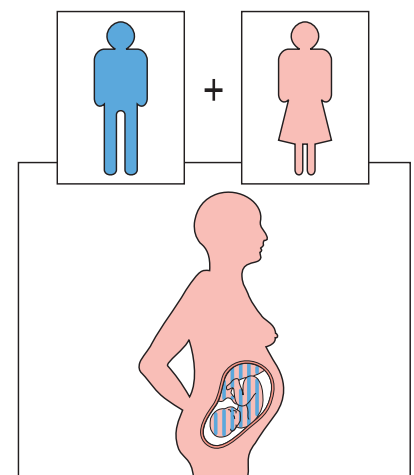


Figura 14.48 O feto é um aloenxerto que não é rejeitado. Apesar de o feto portar moléculas do MHC paternas e outros antígenos estranhos, ele não é rejeitado. Mesmo na mãe que teve vários filhos do mesmo pai, não se observa qualquer sinal de rejeição imune.

É provável que a tolerância ao feto seja um processo multifatorial. O trofoblasto não atua como uma barreira absoluta entre a mãe e o feto, e as células sanguíneas fetais podem atravessar a placenta e ser detectadas na circulação materna, embora em número muito pequeno. Existem evidências diretas, a partir de experimentos em camundongos, da tolerância específica das células T contra os aloantígenos do MHC paternos. As fêmeas grávidas de camundongos cujas células T portam um receptor transgênico específico para um aloantígeno paterno mostraram expressão reduzida desse receptor de células T durante a gravidez. Esses mesmos animais perderam a capacidade de controlar o crescimento de um tumor experimental portando o mesmo aloantígeno do MHC paterno. Após a gestação, o crescimento do tumor foi controlado, e o nível de receptores de célula T aumentou. Esse experimento demonstra que o sistema imune materno deve ter sido exposto aos aloantígenos do MHC paternos, e que a resposta imune a esses antígenos foi temporariamente suprimida.

Outro fator que pode contribuir para a tolerância materna ao feto é a secreção de citocinas na interface materno-fetal. Tanto o epitélio uterino quanto o trofoblasto secretam citocinas, incluindo o TGF- β , a IL-4 e a IL-10. Esse padrão de citocinas tende a suprimir as respostas T_H1 (ver Seção 10-5). A indução ou a injeção de citocinas, como o IFN- γ e a IL-12, que promovem as respostas T_H1 em animais experimentais, promove a reabsorção fetal, o equivalente do aborto espontâneo em seres humanos. Finalmente, é possível que células T reguladoras possam exercer um papel na supressão da resposta ao feto.

Assim, o feto é tolerado por duas razões principais: ele ocupa um local protegido por uma barreira tecidual não-imunogênica e promove uma resposta imunossupressora local na mãe. Diversos locais do organismo, tais como o olho, têm essas características e permitem a aceitação prolongada de enxertos de tecidos estranhos. Eles geralmente são chamados de sítios imunologicamente privilegiados (ver Seção 14-5).

Resumo

O transplante clínico é uma realidade do dia-a-dia, e seu sucesso está sendo construído sob o pareamento do MHC, os fármacos imunossupressores e a habilidade técnica. Contudo, mesmo uma perfeita combinação do MHC não evita a rejeição do enxerto; outras diferenças genéticas entre o hospedeiro e o doador podem resultar em proteínas alogênicas cujos peptídeos são apresentados aos antígenos de histocompatibilidade menores pelas moléculas do MHC no tecido enxertado, e respostas a eles podem levar à rejeição. Como não podemos suprimir especificamente a resposta ao enxerto sem comprometer as defesas do hospedeiro, a maioria dos transplantes requer imunossupressão generalizada do receptor. Isso pode ser tóxico e aumentar o risco de câncer e infecção. O feto é um aloenxerto natural que deve ser aceito – quase sempre é – para que a espécie sobreviva. A tolerância ao feto pode ser a chave para a tolerância específica induzida aos tecidos enxertados, ou pode ser um caso especial não-aplicável à terapia de transplante de órgãos.

Resumo do Capítulo 14

Idealmente, as funções efetoras do sistema imune seriam direcionadas somente a patógenos e nunca a tecidos próprios. Na prática, em virtude de proteínas estranhas e próprias serem quimicamente similares, a discriminação estrita entre “próprio” e “estranho” é impossível. Ainda assim, o sistema imune mantém tolerância a tecidos próprios. Isso é acompanhado por etapas de regulação, todas as quais utilizam marcadores substitutos para distinguir entre “próprio” e “estranho”, direcionando apropriadamente a resposta imune. Quando esses mecanismos reguladores deixam de funcionar, pode ocorrer uma doença autoimune. Pequenas

brechas nas barreiras reguladoras provavelmente ocorrem todos os dias, porém são suprimidas por efeitos de outras etapas reguladoras: então, a tolerância opera no nível global do sistema imune. Para que ocorra a doença, múltiplas etapas de tolerância têm de estar superadas, e o efeito precisa ser crônico. Essas etapas iniciam com a tolerância central na medula óssea e no timo e incluem mecanismos periféricos, como anergia, desvio de citocinas e células T reguladoras. Algumas vezes, a resposta imune não ocorre simplesmente porque os antígenos não estão disponíveis, como no sequestro imune.

Talvez em virtude da pressão seletiva para gerar respostas imunes a patógenos, o repertório de respostas imunes para promover a autotolerância seja limitado e propenso a falhas. A predisposição genética tem um importante papel na determinação de quais indivíduos desenvolverão uma doença autoimune. A região do MHC, de forma não-surpreendente, tem um efeito dominante em muitas doenças. Existem diversos genes adicionais que contribuem para a regulação imune e que quando defeituosos podem causar ou predispor à doença autoimune. Forças ambientais também possuem um papel significativo, pois, mesmo no caso de gêmeos idênticos, nem sempre ambos são afetados pela mesma doença autoimune. Influências do ambiente podem incluir infecções, toxinas e eventos aleatórios.

Quando a autotolerância é quebrada e a doença autoimune se instala, os mecanismos efetores são similares àqueles utilizados nas respostas a patógenos. Apesar de os detalhes variarem de doença para doença, tanto anticorpos quanto células T podem estar envolvidos. Muito tem sido aprendido sobre as respostas imunes a antígenos teciduais pela análise da resposta a órgãos estranhos transplantados e tecidos, lesões aprendidas no estudo da rejeição de enxertos na autoimunidade e vice-versa. Os transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea têm ocasionado síndromes de rejeição que são, de muitas formas, similares às doenças autoimunes, porém os alvos são antígenos de histocompatibilidade maiores ou menores. Os últimos provêm de genes polimórficos. As células T são as principais efetoras na rejeição do enxerto e na doença enxerto-*versus*-hospedeiro.

Para cada uma das indesejáveis categorias de resposta discutidas aqui (em conjunto com a alergia, discutida no Capítulo 13), a questão é como controlar a resposta sem afetar a imunidade protetora contra a infecção. A resposta pode estar em uma compreensão mais completa da regulação da resposta imune, especialmente dos mecanismos supressores que parecem ser importantes na tolerância. O controle deliberativo da resposta imune é discutido no Capítulo 15.

Teste seu conhecimento

- 14.1 (a) Discuta as múltiplas etapas da autotolerância. (b) Cite, no mínimo, quatro delas e descreva o mecanismo de cada uma em poucas linhas.
- 14.2 Qual a diferença entre tolerância “dominante” e “recessiva”? Explique e dê um exemplo de cada.
- 14.3 Qual a evidência de que a predisposição genética tem um papel importante na doença autoimune? Dê dois exemplos e, para cada um, explique por que o exemplo implica genética.
- 14.4 (a) Discuta uma evidência de que o ambiente tem um papel no desenvolvimento da autoimunidade. (b) Cite dois potenciais fatores ambientais e, para um deles, descreva como eles podem atuar para estimular a autoimunidade.

- 14.5 Há diversos mecanismos de patogênese na autoimunidade. Forneça exemplos de quatro e descreva brevemente um exemplo de cada. Inclua ambos os mecanismos dependentes de anticorpos e de células T.
- 14.6 Um indivíduo com leucemia recebe um transplante de medula óssea de um irmão com HLA idêntico. Duas semanas mais tarde, o paciente desenvolve erupções cutâneas e náuseas, apesar de a leucemia estar em remissão. (a) Como é chamada essa síndrome? (b) Qual o tipo de linfócito que a causa? (c) Quais antígenos estão sendo reconhecidos?
- 14.7 Por que se acredita que o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune?
- 14.8 Como é relevante a interação das células T e B para a patogênese do LES?
- 14.9 Qual é a causa do diabetes autoimune?
- 14.10 Qual é o papel do TNF- α na artrite reumatoide? De quais células provém?
- 14.11 Distinga os aspectos imunológicos e tireoide-funcionais na tireoidite destrutiva (Hashimoto) e doença hipertireóidea de Graves.
- 14.12 Liste três formas nas quais a autoimunidade e a alergia diferem e três formas nas quais são similares.

Referências por seção

14-1 Uma função crucial do sistema autoimune é discriminar o que é próprio do que é estranho

Ehrlich, P., and Morgenroth, J.: **On haemolysins**, in Himmelweit, F. (ed): *The Collected Papers of Paul Ehrlich*. London, Pergamon, 1957: 246–255.

Janeway, C.A., Jr.: **The immune system evolved to discriminate infectious non-self from noninfectious self**. *Immunol. Today* 1992, **13**:11–16.

14-2 Múltiplos mecanismos de tolerância previnem normalmente a autoimunidade

Goodnow, C.C.: **Balancing immunity and tolerance: deleting and tuning lymphocyte repertoires**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:2264–2271.

14-3 Deleção central ou inativação de linfócitos recém-formados é o primeiro ponto de checagem da autotolerância

Goodnow, C.C., Adelstein, S., and Basten, A.: **The need for central and peripheral tolerance in the B cell repertoire**. *Science* 1990, **248**:1373–1379.

Kisielow, P., Bluthmann, H., Staerz, U.D., Steinmetz, M., and von Boehmer, H.: **Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature CD4⁺8⁺ thymocytes**. *Nature* 1988, **333**:742–746.

Nemazee, D.A., and Burki, K.: **Clonal deletion of B lymphocytes in a transgenic mouse bearing anti-MHC class-I antibody genes**. *Nature* 1989, **337**:562–566.

Nossal, G.J.V., and Pike, B.L.: **Clonal anergy: persistence in tolerant mice of antigen-binding B lymphocytes incapable of responding to antigen or mitogen**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1980, **77**:1602–1606.

Nossal, G.J.V., and Pike, B.L.: **Mechanisms of clonal abortion tolerogenesis: I. Response of immature hapten-specific B lymphocytes**. *J. Exp. Med.* 1978, **148**:1161–1170.

14-4 Linfócitos que se ligam a antígenos próprios com uma afinidade relativamente baixa em geral os ignoram, mas, em alguns casos, tornam-se ativado

Billingham, R.E., Brent, L., and Medawar, P.B.: **Actively acquired tolerance of foreign cells**. *Nature* 1953, **172**:603–606.

Goverman, J., Woods, A., Larson, L., Weiner, L.P., Hood, L., and Zaller, D.M.: **Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity**. *Cell* 1993, **72**:551–560.

Hannum, L.G., Ni, D., Haberman, A.M., Weigert, M.G., and Shlomchik, M.J.: **A disease-related RF autoantibody is not tolerized in a normal mouse: implications for the origins of autoantibodies in autoimmune disease**. *J. Exp. Med.* 1996, **184**:1269–1278.

Katz, J.D., Wang, B., Haskins, K., Benoist, C., and Mathis, D.: **Following a diabetogenic T cell from genesis through pathogenesis**. *Cell* 1993, **74**:1089–1100.

Kurts, C., Sutherland, R.M., Davey, G., Li, M., Lew, A.M., Blanas, E., Carbone, F.R., Miller, J.F., and Heath, W.R.: **CD8 T cell ignorance or tolerance to islet antigens depends on antigen dose**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999, **96**:12703–12707.

Marshak-Rothstein, A.: **Toll-like receptors in systemic autoimmune disease**. *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:823–835.

Martin, D.A., and Elkon, K.B.: **Autoantibodies make a U-turn: the toll hypothesis for autoantibody specificity**. *J. Exp. Med.* 2005, **202**:1465–1469.

Miller, J.F., and Heath, W.R.: **Self-ignorance in the peripheral T-cell pool**. *Immunol. Rev.* 1993, **133**:131–150.

14-5 Antígenos em sítios imunologicamente privilegiados não induzem ataque imune, mas podem servir como alvo

Alison, J., Georgiou, H.M., Strasser, A., and Vaux, D.L.: **Transgenic expression of CD95 ligand on islet β cells induces a granulocytic infiltration but does not confer immune privilege upon islet allografts**. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:3943–3947.

Ferguson, T.A., and Griffith, T.S.: **A vision of cell death: insights into immune privilege**. *Immunol. Rev.* 1997, **156**:167–184.

- Green, D.R., and Ware, C.F.: **Fas-ligand: privilege and peril.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:5986–5990.
- Streilein, J.W., Ksander, B.R., and Taylor, A.W.: **Immune deviation in relation to ocular immune privilege.** *J. Immunol.* 1997, **158**:3557–3560.
- 14-6 Células T autorreativas que expressam citocinas particulares podem ser não-patogênicas ou suprimir linfócitos patogênicos**
- von Herrath, M.G., and Harrison, L.C.: **Antigen-induced regulatory T cells in autoimmunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:223–232.
- 14-7 As respostas autoimunes podem ser controladas em várias etapas por células T reguladoras**
- Asano, M., Toda, M., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S.: **Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation.** *J. Exp. Med.* 1996, **184**:387–396.
- Faria, A.M., and Weiner, H.L.: **Oral tolerance: mechanisms and therapeutic applications.** *Adv. Immunol.* 1999, **73**:153–264.
- Fillatreau, S., Sweenie, C.H., McGeachy, M.J., Gray, D., and Anderton, S.M.: **B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:944–950.
- Fontenot, J.D., Gavin, M.A., and Rudensky, A.Y.: **Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:330–336.
- Hara, M., Kingsley, C.I., Niimi, M., Read, S., Turvey, S.E., Bushell, A.R., Morris, P.J., Powrie, F., and Wood, K.J.: **IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens in vivo.** *J. Immunol.* 2001, **166**:3789–3796.
- Johnson, B.D., Becker, E.E., LaBelle, J.L., and Truitt, R.L.: **Role of immunoregulatory donor T cells in suppression of graft-versus-host disease following donor leukocyte infusion therapy.** *J. Immunol.* 1999, **163**:6479–6487.
- Jordan, M.S., Boesteanu, A., Reed, A.J., Petrone, A.L., Hohenbeck, A.E., Lerman, M.A., Najj, A., and Caton, A.J.: **Thymic selection of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells induced by an agonist self-peptide.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:301–306.
- Khattri, R., Cox, T., Yasayko, S.A., and Ramsdell, F.: **An essential role for Scurfin in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:337–342.
- Ku, C.C., Murakami, M., Sakamoto, A., Kappler, J., and Marrack, P.: **Control of homeostasis of CD8⁺ memory T cells by opposing cytokines.** *Science* 2000, **288**:675–678.
- Mauri, C., Gray, D., Mushtaq, N., and Londei, M.: **Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:489–501.
- Maloy, K.J., and Powrie, F.: **Regulatory T cells in the control of immune pathology.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:816–822.
- Mottet, C., Uhlig, H.H., and Powrie, F.: **Cutting edge: cure of colitis by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells.** *J. Immunol.* 2003, **170**:3939–3943.
- Plas, D.R., Rathmell, J.C., and Thompson, C.B.: **Homeostatic control of lymphocyte survival: potential origins and implications.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:515–521.
- Qin, S., Cobbold, S.P., Pope, H., Elliott, J., Kioussis, D., Davies, J., and Waldmann, H.: **'Infectious' transplantation tolerance.** *Science* 1993, **259**:974–977.
- Rioux, J.D., and Abbas, A.K.: **Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease.** *Nature* 2005, **435**: 584–589.
- Roncarolo, M.G., and Levings, M.K.: **The role of different subsets of T regulatory cells in controlling autoimmunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:676–683.
- Sakaguchi, S.: **Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance.** *Cell* 2000, **101**:455–458.
- Seo, S.J., Fields, M.L., Buckler, J.L., Reed, A.J., Mandik-Nayak, L., Nish, S.A., Nolle, R.J., Turka, L.A., Finkelman, F.D., Caton, A.J., et al.: **The impact of T helper and T regulatory cells on the regulation of anti-double-stranded DNA B cells.** *Immunity* 2002, **16**:535–546.
- Shevach, E.M.: **CD4⁺ CD25⁺ suppressor T cells: more questions than answers.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:389–400.
- Singer, G.G., and Abbas, A.K.: **The fas antigen is involved in peripheral but not thymic deletion of T lymphocytes in T cell receptor transgenic mice.** *Immunity* 1994, **1**:365–371.
- Ueda, H., Howson, J.M., Esposito, L., Heward, J., Snook, H., Chamberlain, G., Rainbow, D.B., Hunter, K.M., Smith, A.N., DiGenova, G., et al.: **Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease.** *Nature* 2003, **423**, 506–511.
- Wang, B., Geng, Y.B., and Wang, C.R.: **CD1-restricted NK T cells protect nonobese diabetic mice from developing diabetes.** *J. Exp. Med.* 2001, **194**:313–320.
- Weiner, H.L.: **Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF- β -secreting regulatory cells.** *Microbes Infect.* 2001, **3**:947–954.
- Wildin, R.S., Ramsdell, F., Peake, J., Faravelli, F., Casanova, J.L., Buist, N., Levy-Lahad, E., Mazzella, M., Goulet, O., Perroni, L., et al.: **X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy.** *Nat. Genet.* 2001, **27**:18–20.
- Yamanouchi, J., Rainbow, D., Serra, P., Howlett, S., Hunter, K., Garner, V.E.S., Gonzalez-Munoz, A., Clark, J., Veijola, R., Cubbon, R., et al.: **Interleukin-2 gene variation impairs regulatory T cell function and causes autoimmunity.** *Nat. Genet.* 2007, **39**:329–337.
- 14-8 Respostas imunes adaptativas específicas a antígenos próprios podem causar doença autoimune**
- Hardin, J.A., and Craft, J.E.: **Patterns of autoimmunity to nucleoproteins in patients with systemic lupus erythematosus.** *Rheum. Dis. Clinics N. Am.* 1987, **13**:37–46.
- Lotz, P.H.: **The autoantibody repertoire: searching for order.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:73–78.
- Shlomchik, M.J., Marshak-Rothstein, A., Wolfowicz, C.B., Rothstein, T.L., and Weigert, M.G.: **The role of clonal selection and somatic mutation in autoimmunity.** *Nature* 1987, **328**:805–811.
- Steinman, L.: **Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system.** *Cell* 1996, **85**:299–302.
- 14-9 As doenças autoimunes podem ser classificadas em grupos que são tipicamente órgão-específicos ou sistêmicos**
- Bach, J.F.: **Organ-specific autoimmunity.** *Immunol. Today* 1995, **16**:353–355.
- King, C., and Sarvetnick, N.: **Organ-specific autoimmunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:863–871.
- 14-10 Múltiplos aspectos do sistema imune são tipicamente recrutados na doença autoimune**
- Christensen, S.R., Shupe, J., Nickerson, K., Kashgarian, M., Flavell, R.A., and Shlomchik, M.J.: **Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus.** *Immunity* 2006, **25**:417–428.
- Couser, W.G.: **Pathogenesis of glomerulonephritis.** *Kidney Int. Suppl.* 1993, **42**:S19–S26.
- Green, E.A., and Flavell, R.A.: **The initiation of autoimmune diabetes.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:663–669.
- Huang, X.R., Tipping, P.G., Apostolopoulos, C., Oettinger, C., D'Souza, M., Milton, G., and Holdsworth, S.R.: **Mechanisms of T cell-induced glomerular injury in anti-glomerular basement membrane (GBM) glomerulonephritis in rats.** *Clin. Exp. Immunol.* 1997, **157**:134–142.
- Shlomchik, M.J., and Madaio, M.P.: **The role of antibodies and B cells in the pathogenesis of lupus nephritis.** *Springer Semin. Immunopathol.* 2003, **24**:363–375.
- 14-11 A doença autoimune crônica pode desenvolver-se devido à retroalimentação positiva da inflamação, à incapacidade de eliminar dos antígenos próprios e ao aumento da resposta autoimune**
- Salato, V.K., Hacker-Foegen, M.K., Lazarova, Z., Fairley, J.A., and Lin, M.S.: **Role of intramolecular epitope spreading in pemphigus vulgaris.** *Clin. Immunol.* 2005, **116**:54–64.

- Shlomchik, M.J., Craft, J., and Mamula, M.J.: **From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease.** *Nat. Rev. Immunol.* 2001, **1**:147–153.
- Steinman, L.: **A few autoreactive cells in an autoimmune infiltrate control a vast population of nonspecific cells: a tale of smart bombs and the infantry.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:2253–2256.
- 14-12 Anticorpos e células T podem causar dano tecidual na doença autoimune**
- Chan, O.T.M., Madaio, M.P., and Shlomchik, M.J.: **The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis.** *Immunol. Rev.* 1999, **169**:107–121.
- Naparstek, Y., and Plotz, P.H.: **The role of autoantibodies in autoimmune disease.** *Annu. Rev. Immunol.* 1993, **11**:79–104.
- Vlahakos, D., Foster, M.H., Ucci, A.A., Barrett, K.J., Datta, S.K., and Madaio, M.P.: **Murine monoclonal anti-DNA antibodies penetrate cells, bind to nuclei, and induce glomerular proliferation and proteinuria in vivo.** *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992, **2**:1345–1354.
- 14-13 Autoanticorpos contra células sanguíneas promovem a sua destruição**
- Beardsley, D.S., and Ertem, M.: **Platelet autoantibodies in immune thrombocytopenic purpura.** *Transfus. Sci.* 1998, **19**:237–244.
- Clynes, R., and Ravetch, J.V.: **Cytotoxic antibodies trigger inflammation through Fc receptors.** *Immunity* 1995, **3**:21–26.
- Domen, R.E.: **An overview of immune hemolytic anemias.** *Cleveland Clin. J. Med.* 1998, **65**:89–99.
- Silberstein, L.E.: **Natural and pathologic human autoimmune responses to carbohydrate antigens on red blood cells.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1993, **15**:139–153.
- 14-14 A fixação de doses subléicas do complemento às células dos tecidos estimula uma poderosa resposta inflamatória**
- Brandt, J., Pippin, J., Schulze, M., Hansch, G.M., Alpers, C.E., Johnson, R.J., Gordon, K., and Couser, W.G.: **Role of the complement membrane attack complex (C5b-9) in mediating experimental mesangioproliferative glomerulonephritis.** *Kidney Int.* 1996, **49**:335–343.
- Hansch, G.M.: **The complement attack phase: control of lysis and non-lethal effects of C5b-9.** *Immunopharmacol.* 1992, **24**:107–117.
- Shin, M.L., and Carney, D.F.: **Cytotoxic action and other metabolic consequences of terminal complement proteins.** *Prog. Allergy* 1988, **40**:44–81.
- 14-15 Autoanticorpos contra receptores causam doença estimulando ou bloqueando a função destes**
- Bahn, R.S., and Heufelder, A.E.: **Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy.** *N. Engl. J. Med.* 1993, **329**:1468–1475.
- Feldmann, M., Dayan, C., Grubeck Loebenstein, B., Rapoport, B., and Londei, M.: **Mechanism of Graves thyroiditis: implications for concepts and therapy of autoimmunity.** *Int. Rev. Immunol.* 1992, **9**:91–106.
- Vincent, A., Lily, O., and Palace, J.: **Pathogenic autoantibodies to neuronal proteins in neurological disorders.** *J. Neuroimmunol.* 1999, **100**:169–180.
- 14-16 Autoanticorpos contra antígenos extracelulares causam lesão inflamatória por mecanismos semelhantes às reações de hipersensibilidade tipos II e III da pele**
- Casciola-Rosen, L.A., Anhalt, G., and Rosen, A.: **Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes.** *J. Exp. Med.* 1994, **179**:1317–1330.
- Clynes, R., Dumitru, C., and Ravetch, J.V.: **Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis.** *Science* 1998, **279**:1052–1054.
- Kotzin, B.L.: **Systemic lupus erythematosus.** *Cell* 1996, **85**:303–306.
- Lawley, T.J., Bielory, L., Gascon, P., Yancey, K.B., Young, N.S., and Frank, M.M.: **A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness.** *N. Engl. J. Med.* 1984, **311**:1407–1413.
- Tan, E.M.: **Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology.** *Adv. Immunol.* 1989, **44**:93–151.
- Mackay, M., Stanevsky, A., Wang, T., Aranow, C., Li, M., Koenig, S., Ravetch, J.V., and Diamond, B.: **Selective dysregulation of the FcγRIIb receptor on memory B cells in SLE.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:2157–2164.
- Xiang, Z., Cutler, A.J., Brownlie, R.J., Fairfax, K., Lawlor, K.E., Severinson, E., Walker, E.U., Manz, R.A., Tarlinton, D.M., and Smith, K.G.: **FcγRIIb controls bone marrow plasma cell persistence and apoptosis.** *Nat. Immunol.* 2007, **8**:419–429.
- 14-17 Células T específicas para antígenos próprios podem causar dano tecidual direto e exercer um papel na resposta contínua a autoanticorpos**
- Feldmann, M., and Steinman, L.: **Design of effective immunotherapy for human autoimmunity.** *Nature* 2005, **435**:612–619.
- Firestein, G.S.: **Evolving concepts of rheumatoid arthritis.** *Nature* 2003, **423**:356–361.
- Haskins, K., and Wegmann, D.: **Diabetogenic T-cell clones.** *Diabetes* 1996, **45**:1299–1305.
- Peng, S.L., Madaio, M.P., Hughes, D.P., Crispe, I.N., Owen, M.J., Wen, L., Hayday, A.C., and Craft, J.: **Murine lupus in the absence of αβ T cells.** *J. Immunol.* 1996, **156**:4041–4049.
- Zamvil, S., Nelson, P., Trotter, J., Mitchell, D., Knobler, R., Fritz, R., and Steinman, L.: **T-cell clones specific for myelin basic protein induce chronic relapsing paralysis and demyelination.** *Nature* 1985, **317**:355–358.
- Zekzer, D., Wong, F.S., Ayalon, O., Altieri, M., Shintani, S., Solimena, M., and Sherwin, R.S.: **GAD-reactive CD4⁺ Th1 cells induce diabetes in NOD/SCID mice.** *J. Clin. Invest.* 1998, **101**:68–73.
- 14-18 As doenças autoimunes têm importantes componentes genéticos e ambientais**
- Gonzalez, A., Katz, J.D., Mattei, M.G., Kikutani, H., Benoist, C., and Mathis, D.: **Genetic control of diabetes progression.** *Immunity* 1997, **7**:873–883.
- Morel, L., Rudofsky, U.H., Longmate, J.A., Schiffenbauer, J., and Wakeland, E.K.: **Polygenic control of susceptibility to murine systemic lupus erythematosus.** *Immunity* 1994, **1**:219–229.
- 14-19 Um defeito em um único gene pode causar doença autoimune**
- Anderson, M.S., Venzani, E.S., Chen, Z., Berzins, S.P., Benoist, C., and Mathis, D.: **The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance.** *Immunity* 2005, **23**:227–239.
- Bacchetta, R., Passerini, L., Gambineri, E., Dai, M., Allan, S.E., Perroni, L., Dagna-Bricarelli, F., Sartirana, C., Matthes-Martin, S., Lawitschka, A., et al.: **Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations.** *J. Clin. Invest.* 2006, **116**:1713–1722.
- Rieux-Laucat, F., Le Deist, F., and Fischer, A.: **Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways.** *Cell Death Differ.* 2003, **10**:124–133.
- Rizzi, M., Ferrera, F., Filaci, G., and Indiveri, F.: **Disruption of immunological tolerance: role of AIRE gene in autoimmunity.** *Autoimmun. Rev.* 2006, **5**:145–147.
- Santiago-Raber, M.L., Laporte, C., Reininger, L., and Izui, S.: **Genetic basis of murine lupus.** *Autoimmun. Rev.* 2004, **3**:33–39.

- Singer, G.G., Carrera, A.C., Marshak-Rothstein, A., Martinez, C., and Abbas, A.K.: **Apoptosis, Fas and systemic autoimmunity: the MRL-lpr/lpr model.** *Curr. Opin. Immunol.* 1994, **6**:913–920.
- 14-20 Diversas abordagens têm nos dado conhecimento sobre as bases genéticas da autoimunidade**
- Gregersen, P.K.: **Pathways to gene identification in rheumatoid arthritis: PTPN22 and beyond.** *Immunol. Rev.* 2005, **204**:74–86.
- Kumar, K.R., Li, L., Yan, M., Bhaskarabhatla, M., Mobley, A.B., Nguyen, C., Mooney, J.M., Schatzle, J.D., Wakeland, E.K., and Mohan, C.: **Regulation of B cell tolerance by the lupus susceptibility gene *Ly108*.** *Science* 2006, **312**:1665–1669.
- Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N., and Honjo, T.: **Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor.** *Immunity* 1999, **11**:141–151.
- Okazaki, T., and Wang, J.: **PD-1/PD-L pathway and autoimmunity.** *Autoimmunity* 2005, **38**:353–357.
- Vyse, T.J., and Todd, J.A.: **Genetic analysis of autoimmune disease.** *Cell* 1996, **85**:311–318.
- Wakeland, E.K., Wandstrat, A.E., Liu, K., and Morel, L.: **Genetic dissection of systemic lupus erythematosus.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:701–707.
- 14-21 Genes que predisõem à autoimunidade estão dentro de categorias que afetam uma ou mais das etapas de tolerância**
- Goodnow, C.C.: **Polygenic autoimmune traits: Lyn, CD22, and SHP-1 are limiting elements of a biochemical pathway regulating BCR signaling and selection.** *Immunity* 1998, **8**:497–508.
- Tivol, E.A., Borriello, F., Schweitzer, A.N., Lynch, W.P., Bluestone, J.A., and Sharpe, A.H.: **Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4.** *Immunity* 1995, **3**:541–547.
- Wakeland, E.K., Liu, K., Graham, R.R., and Behrens, T.W.: **Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus.** *Immunity* 2001, **15**:397–408.
- Walport, M.J.: **Lupus, DNase and defective disposal of cellular debris.** *Nat. Genet.* 2000, **25**:135–136.
- Whitacre, C.C., Reingold, S.C., and O'Looney, P.A.: **A gender gap in autoimmunity.** *Science* 1999, **283**:1277–1278.
- 14-22 Os genes MCH têm um importante papel no controle da suscetibilidade à doença autoimune**
- Haines, J.L., Ter Minassian, M., Bazyk, A., Gusella, J.F., Kim, D.J., Terwedow, H., Pericak-Vance, M.A., Rimmler, J.B., Haynes, C.S., Roses, A.D., et al.: **A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. The Multiple Sclerosis Genetics Group.** *Nat. Genet.* 1996, **13**:469–471.
- McDevitt, H.O.: **Discovering the role of the major histocompatibility complex in the immune response.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:1–17.
- 14-23 Eventos externos podem iniciar a autoimunidade**
- Klareskog, L., Padyukov, L., Ronnelid, J., and Alfredsson, L.: **Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis.** *Curr. Opin. Immunol.* 2006 **18**:650–655.
- 14-24 A infecção pode levar à doença autoimune propiciando um ambiente que promova a ativação dos linfócitos**
- Aichele, P., Bachmann, M.F., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: **Immunopathology or organ-specific autoimmunity as a consequence of virus infection.** *Immunol. Rev.* 1996, **152**:21–45.
- Bach, J.F.: **Infections and autoimmune diseases.** *J. Autoimmunity* 2005, **25**:74–80.
- Moens, U., Seternes, O.M., Hey, A.W., Silsand, Y., Traavik, T., Johansen, B., and Rekvig, O.P.: **In vivo expression of a single viral DNA-binding protein generates systemic lupus erythematosus-related autoimmunity to double-stranded DNA and histones.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, **92**:12393–12397.
- Steinman, L., and Conlon, P.: **Viral damage and the breakdown of self-tolerance.** *Nat. Med.* 1997, **3**:1085–1087.
- von Herrath, M.G., Evans, C.F., Horwitz, M.S., and Oldstone, M.B.: **Using transgenic mouse models to dissect the pathogenesis of virus-induced autoimmune disorders of the islets of Langerhans and the central nervous system.** *Immunol. Rev.* 1996, **152**:111–143.
- von Herrath, M.G., Holz, A., Homann, D., and Oldstone, M.B.: **Role of viruses in type I diabetes.** *Semin. Immunol.* 1998, **10**:87–100.
- 14-25 Reatividade cruzada entre moléculas próprias e moléculas estranhas em patógenos pode levar a respostas contra o que é próprio e, assim, à doença autoimune**
- Barnaba, V., and Sinigaglia, F.: **Molecular mimicry and T cell-mediated autoimmune disease.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:1529–1531.
- Rose, N.R.: **Infection, mimics, and autoimmune disease.** *J. Clin. Invest.* 2001, **107**:943–944.
- Rose, N.R., Herskowitz, A., Neumann, D.A., and Neu, N.: **Autoimmune myocarditis: a paradigm of post-infection autoimmune disease.** *Immunol. Today* 1988, **9**:117–120.
- Steinman, L., and Oldstone, M.B.: **More mayhem from molecular mimics.** *Nat. Med.* 1997, **3**:1321–1322.
- 14-26 Fármacos e toxinas podem causar síndromes autoimunes**
- Bagenstose, L.M., Salgame, P., and Monestier, M.: **Murine mercury-induced autoimmunity: a model of chemically related autoimmunity in humans.** *Immunol. Res.* 1999, **20**:67–78.
- Yoshida, S., and Gershwin, M.E.: **Autoimmunity and selected environmental factors of disease induction.** *Semin. Arthritis Rheum.* 1993, **22**:399–419.
- 14-27 Eventos randômicos podem ser necessários à iniciação da autoimunidade**
- Eisenberg, R.A., Craven, S.Y., Warren, R.W., and Cohen, P.L.: **Stochastic control of anti-Sm autoantibodies in MRL/Mp-lpr/lpr mice.** *J. Clin. Invest.* 1987, **80**:691–697.
- Todd, J.A., and Steinman, L.: **The environment strikes back.** *Curr. Opin. Immunol.* 1993, **5**:863–865.
- 14-28 A rejeição dos enxertos é uma resposta imunológica mediada primariamente por células T**
- Arakelov, A., and Lakkis, F.G.: **The alloimmune response and effector mechanisms of allograft rejection.** *Semin. Nephrol.* 2000, **20**:95–102.
- Rosenberg, A.S., and Singer, A.: **Cellular basis of skin allograft rejection: an in vivo model of immune-mediated tissue destruction.** *Annu. Rev. Immunol.* 1992, **10**:333–358.
- Strom, T.B., Roy-Chaudhury, P., Manfro, R., Zheng, X.X., Nickerson, P.W., Wood, K., and Bushell, A.: **The Th1/Th2 paradigm and the allograft response.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:688–693.
- Zelenika, D., Adams, E., Humm, S., Lin, C.Y., Waldmann, H., and Cobbold, S.P.: **The role of CD4⁺ T-cell subsets in determining transplantation rejection or tolerance.** *Immunol. Rev.* 2001, **182**:164–179.

14-29 A combinação do MHC entre doador e receptor melhora a evolução do transplante

Opelz, G.: **Factors influencing long-term graft loss. The Collaborative Transplant Study.** *Transplant. Proc.* 2000, **32**:647–649.

Opelz, G., and Wujciak, T.: **The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study.** *N. Engl. J. Med.* 1994, **330**:816–819.

14-30 Em enxertos com MHC idênticos, a rejeição é causada por peptídeos de outros aloantígenos ligados a moléculas do MHC do enxerto

den Haan, J.M., Meadows, L.M., Wang, W., Pool, J., Blokland, E., Bishop, T.L., Reinhardus, C., Shabanowitz, J., Offringa, R., Hunt, D.F., *et al.*: **The minor histocompatibility antigen HA-1: a diallelic gene with a single amino acid polymorphism.** *Science* 1998, **279**:1054–1057.

Mutis, T., Gillespie, G., Schrama, E., Falkenburg, J.H., Moss, P., and Goulmy, E.: **Tetrameric HLA class I-minor histocompatibility antigen peptide complexes demonstrate minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with graft-versus-host disease.** *Nat. Med.* 1999, **5**:839–842.

14-31 Existem dois modos de apresentar aloantígenos aos linfócitos T do receptor no transplante

Benichou, G., Takizawa, P.A., Olson, C.A., McMillan, M., and Sercarz, E.E.: **Donor major histocompatibility complex (MHC) peptides are presented by recipient MHC molecules during graft rejection.** *J. Exp. Med.* 1992, **175**:305–308.

Carbone, F.R., Kurts, C., Bennett, S.R., Miller, J.F., and Heath, W.R.: **Cross-presentation: a general mechanism for CTL immunity and tolerance.** *Immunol. Today* 1998, **19**:368–373.

14-32 Os anticorpos que reagem com o endotélio causam rejeição hiperaguda do enxerto

Kissmeyer Nielsen, F., Olsen, S., Petersen, V.P., and Fjeldborg, O.: **Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells.** *Lancet* 1966, **ii**:662–665.

Robson, S.C., Schulte am Esche, J., and Bach, F.H.: **Factors in xenograft rejection.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999, **875**:261–276.

Sharma, A., Okabe, J., Birch, P., McClellan, S.B., Martin, M.J., Platt, J.L., and Logan, J.S.: **Reduction in the level of Gal(α 1,3)Gal in transgenic mice and pigs by the expression of an α (1,2)fucosyltransferase.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, **93**:7190–7195.

Williams, G.M., Hume, D.M., Hudson, R.P., Jr., Morris, P.J., Kano, K., and Milgrom, F.: **'Hyperacute' renal-homograft rejection in man.** *N. Engl. J. Med.* 1968, **279**:611–618.

14-33 A rejeição crônica de órgãos é causada pela lesão vascular inflamatória ao enxerto

Orosz, C.G., and Peletier, R.P.: **Chronic remodeling pathology in grafts.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:676–680.

Paul, L.C.: **Current knowledge of the pathogenesis of chronic allograft dysfunction.** *Transplant. Proc.* 1999, **31**:1793–1795.

Womer, K.L., Vella, J.P., and Sayegh, M.H.: **Chronic allograft dysfunction: mechanisms and new approaches to therapy.** *Semin. Nephrol.* 2000, **20**:126–147.

14-34 Diversos órgãos são rotineiramente transplantados em medicina clínica

Murray, J.E.: **Human organ transplantation: background and consequences.** *Science* 1992, **256**:1411–1416.

14-35 O corolário da rejeição de enxertos é a doença enxerto-versus-hospedeiro

Dazzi, F., and Goldman, J.: **Donor lymphocyte infusions.** *Curr. Opin. Hematol.* 1999, **6**:394–399.

Goulmy, E., Schipper, R., Pool, J., Blokland, E., Flakenburg, J.H., Vossen, J., Grathwohl, A., Vogelsang, G.B., van Houwelingen, H.C., and van Rood, J.J.: **Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **334**:281–285.

Murphy, W.J., and Blazar, B.R.: **New strategies for preventing graft-versus-host disease.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:509–515.

Porter, D.L., and Antin, J.H.: **The graft-versus-leukemia effects of allogeneic cell therapy.** *Annu. Rev. Med.* 1999, **50**:369–386.

Ruggeri, L., Capanni, M., Urbani, E., Perruccio, K., Shlomchik, W.D., Tosti, A., Posati, S., Rogaia, D., Frassoni, F., Aversa, F., *et al.*: **Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants.** *Science* 2002, **295**:2097–2100.

Shlomchik, W.D., Couzens, M.S., Tang, C.B., McNiff, J., Robert, M.E., Liu, J., Shlomchik, M.J., and Emerson, S.G.: **Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells.** *Science* 1999, **285**:412–415.

14-36 Células T reguladoras estão envolvidas na resposta imune alorreativa

Joffre, O., and van Meerwijk, J.P.: **CD4⁺CD25⁺ regulatory T lymphocytes in bone marrow transplantation.** *Semin. Immunol.* 2006, **18**:128–135.

Li, J., Liu, Z., Jiang, S., Coresini, R., Lederman, S., and Suciu-Foca, N.: **T suppressor lymphocytes inhibit NF- κ B-mediated transcription of CD86 gene in APC.** *J. Immunol.* 1999, **163**:6386–6392.

Lu, L.F., Lind, E.F., Gondek, D.C., Bennett, K.A., Gleeson, M.W., Pino-Lagos, K., Scott, Z.A., Coyle, A.J., Reed, J.L., Van Snick, J., *et al.*: **Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance.** *Nature* 2006, **31**:997–1002.

14-37 O feto é um aloenxerto que é repetidamente tolerado

Carosella, E.D., Rouas-Freiss, N., Paul, P., and Dausset, J.: **HLA-G: a tolerance molecule from the major histocompatibility complex.** *Immunol. Today* 1999, **20**:60–62.

Mellor, A.L., and Munn, D.H.: **Immunology at the maternal-fetal interface: lessons for T cell tolerance and suppression.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:367–391.

Munn, D.H., Zhou, M., Attwood, J.T., Bondarev, I., Conway, S.J., Marshall, B., Brown, C., and Mellor, A.L.: **Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism.** *Science* 1998, **281**:1191–1193.

Parham, P.: **Immunology: keeping mother at bay.** *Curr. Biol.* 1996, **6**:638–641.

Schust, D.J., Tortorella, D., and Ploegh, H.L.: **HLA-G and HLA-C at the fetal-maternal interface: lessons learned from pathogenic viruses.** *Semin. Cancer Biol.* 1999, **9**:37–46.

A maior parte deste livro preocupou-se com os mecanismos pelos quais o sistema imune nos protege das doenças de modo bem-sucedido. Nos três últimos capítulos, porém, vimos exemplos da falha da imunidade em algumas infecções importantes, e como as respostas imunes inapropriadas podem causar alergia e doença autoimune. Também discutimos os problemas originários das respostas imunes a tecidos enxertados.

Neste capítulo, consideraremos os meios pelos quais o sistema imune pode ser manipulado ou controlado para suprimir as respostas imunes indesejadas em autoimunidade, alergia e rejeição ao enxerto e para estimular respostas imunes protetoras. Há muito se acredita que é possível utilizar os mecanismos poderosos e específicos da imunidade adaptativa para destruir tumores, e discutiremos o atual estágio de progresso na direção desse objetivo. Na seção final deste capítulo, discutiremos as atuais estratégias de vacinação e como uma abordagem mais racional no planejamento e no desenvolvimento de vacinas promete aumentar sua eficácia e ampliar sua utilidade e aplicação.

Regulação extrínseca das respostas imunes indesejáveis

Apesar das respostas imunes indesejadas que ocorrem na doença autoimune, na rejeição de transplantes e na alergia apresentarem problemas levemente diferentes; em todos os casos, a abordagem terapêutica é sub-regular a resposta para evitar lesões aos tecidos ou interrupções da sua função. Do ponto de vista do manejo, a diferença isolada mais importante entre a rejeição de aloenxertos e a alergia e a autoimunidade é que os aloenxertos são uma intervenção cirúrgica deliberada, e a resposta imune a eles pode ser prevista, ao passo que as respostas autoimunes ou alérgicas não são detectadas até que já estejam estabelecidas. O tratamento efetivo de uma resposta imune estabelecida é muito mais difícil do que a prevenção de uma resposta antes que tenha tido a chance de se desenvolver, e as doenças autoimunes geralmente são mais difíceis de controlar do que uma resposta imune *de novo* a um aloenxerto. Para respostas alérgicas, o melhor tratamento é evitar o alérgeno, porém nem sempre é possível. A dificuldade relativa de suprimir as respostas imunes estabelecidas é vista em modelos animais de autoimunidade, em que métodos capazes de prevenir a indução da doença autoimune geralmente falham em interromper a doença estabelecida.

Os tratamentos convencionais para distúrbios imunológicos são quase todos de origem empírica, utilizando fármacos imunossupressores identificados pela triagem de um grande número de compostos naturais e sintéticos. Os fármacos atualmente usados para suprimir o sistema imune podem ser divididos em três categorias: primeiro, os poderosos anti-inflamatórios da família dos corticosteroides, como a prednisona; segundo, os fármacos citotóxicos, como a azatioprina e a ciclofosfamida; e terceiro, os derivados fúngicos e bacterianos, como a ciclosporina A, o tacrolimus (FK506 ou fujimicina) e a rapamicina (sirolimus), que inibem os eventos sinalizadores nos linfócitos T. Esses fármacos possuem ações muito amplas e inibem tanto as funções protetoras quanto as nocivas do sistema imune. Assim, a infecção oportunista é uma complicação comum da terapia com fármacos imunossupressores.

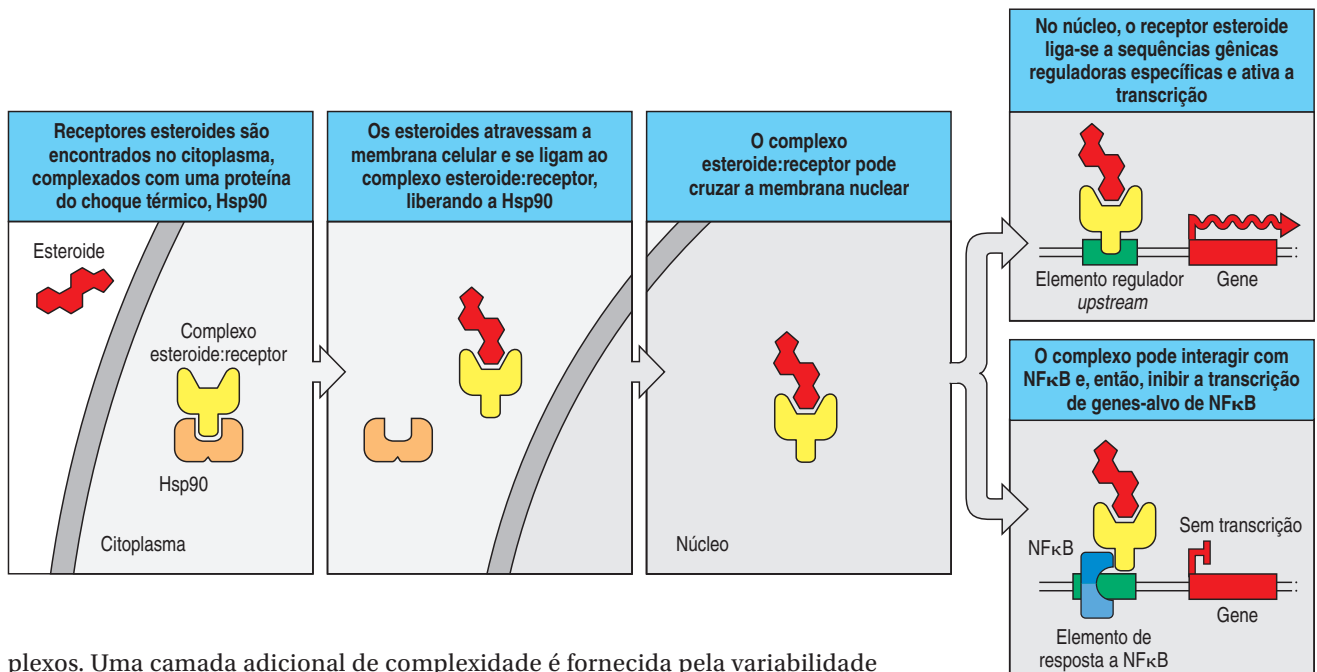
Nos últimos anos, novos tratamentos têm sido introduzidos e vêm sendo desenvolvidos para componentes específicos da resposta imune inadequada. Uma abordagem bastante pesquisada para evitar a imunossupressão é ter como alvo aqueles aspectos do sistema imune que causam a lesão tecidual. Entretanto, mesmo essa intervenção terapêutica não está livre de efeitos colaterais, pois as moléculas ou células-alvo frequentemente possuem importantes funções nas respostas imunes normais contra doenças infecciosas. Os anticorpos em si, em virtude de sua especificidade exclusiva, oferecem a melhor possibilidade imediata para a inibição de respostas imunes específicas. Abordagens que foram observadas experimentalmente nas edições anteriores deste livro, como o tratamento com anticorpos monoclonais anticitocina, agora fazem parte de práticas médicas estabelecidas, e novos tratamentos estão sendo testados continuamente. Esses tratamentos experimentais incluem a marcação de células específicas, a neutralização do excesso local de citocinas e quimocinas e a manipulação da resposta imune para reforçar os mecanismos reguladores naturais, como aquelas que envolvem células T reguladoras (T_{reg}).

15-1 Os corticosteroides são poderosos fármacos anti-inflamatórios que alteram a transcrição de muitos genes

Os corticosteroides são potentes agentes anti-inflamatórios e imunossupressores utilizados amplamente para suprimir os efeitos nocivos das respostas imunes de origem autoimune ou alérgica, bem como aquelas induzidas por transplantes de órgãos. Os **corticosteroides** são derivados farmacológicos dos membros da família de glicocorticoides dos hormônios esteroides; um dos mais utilizados é a **prednisona**, um análogo sintético do cortisol. O cortisol atua tanto por meio de receptores intracelulares da superfamília de receptores esteroides quanto por receptores ligados a membranas pouco caracterizados que são expressos em quase todas as células do corpo. Ao efetuarem a ligação ao hormônio, os hormônios intracelulares ligam-se diretamente a sítios específicos no DNA, alterando, dessa maneira, a transcrição, ou interagem com outros fatores de transcrição, como o NF κ B, para modular sua função (Figura 15.1). O cortisol também atua diretamente em processos celulares, levando a uma produção muito mais rápida de proteínas anti-inflamatórias que poderia ser explicado por meio de novas transcrições de genes.

Cerca de 20% dos genes expressos em leucócitos podem ser regulados por glicocorticoides, os quais podem induzir ou reprimir a transcrição de genes responsáveis. Os efeitos terapêuticos dos corticosteroides resultam da exposição dos seus receptores a níveis muito maiores de ligante do que normalmente é encontrado no corpo. Este fato produz respostas exageradas, as quais possuem tanto efeitos benéficos como tóxicos.

Levando em consideração que um grande número de genes é regulado pelos corticosteroides e que diferentes genes são regulados em diferentes tecidos, não surpreende que os efeitos da terapia com esteroides sejam bastante com-



plexos. Uma camada adicional de complexidade é fornecida pela variabilidade de diferentes tecidos a estes agentes com o passar do tempo, o que explica as observações de que os corticosteroides podem tornar-se menos eficientes com o uso prolongado em pacientes. Os efeitos anti-inflamatórios benéficos dos corticosteroides estão resumidos na Figura 15.2: estes fármacos têm como alvo as funções de monócitos e de macrófagos e reduzem o número de células T CD4. Entretanto, eles apresentam muitos efeitos adversos, incluindo retenção de líquidos, ganho de peso, diabetes, perda mineral óssea e afinamento da pele. Importantes esforços estão sendo realizados para identificar compostos com os efeitos anti-inflamatórios de esteroides, porém sem os seus efeitos colaterais. O uso terapêutico de corticosteroides requer um equilíbrio cuidadoso entre ajudar o paciente com a redução das manifestações inflamatórias da doença e evitar o dano pelos efeitos colaterais tóxicos do fármaco. Por essa razão, os corticosteroides utilizados em receptores de transplantes e para tratar a doença inflamatória autoimune e alérgica são frequentemente administrados em combinação com outros fármacos, em um esforço para manter a dose e os efeitos tóxicos em um nível mínimo. No tratamento da autoimunidade e da rejeição de aloenxertos, os corticosteroides são comumente combinados com drogas imunossupressoras citotóxicas; entretanto, estas apresentam seus próprios problemas.

Figura 15.1 Mecanismo de ação do esteroide. Os corticoides são compostos lipossolúveis que penetram nas células por difusão através da membrana plasmática e se ligam a seus receptores no citosol. A ligação dos corticoides ao receptor desloca chaperonas moleculares, incluindo proteínas de choque térmico, expondo a região de ligação ao DNA do receptor. O complexo esteroide:receptor pode atuar por meio da entrada no núcleo e da ligação a sequências específicas de DNA nas regiões promotoras dos genes responsivos aos esteroides, ou interagindo com outros fatores de transcrição, como o NFκB. Muitos dos efeitos dos corticosteroides ocorrem rapidamente e são mediados por mecanismos não-genéticos, como, por exemplo, através de receptores de membrana putativos.

15-2 Os fármacos citotóxicos causam imunossupressão matando as células em divisão e causando sérios efeitos colaterais

Os três fármacos citotóxicos mais comumente utilizados como imunossupressoras são a **azatioprina**, a **ciclofosfamida** e o **micofenolato**. Eles interferem com a síntese do DNA, e sua principal ação farmacológica ocorre sobre os tecidos em que as células estão em contínua divisão. Esses fármacos foram desenvolvidos originalmente para tratar o câncer e, após observações de que eram citotóxicos para os linfócitos em divisão, também se descobriu que eram imunossupressores. A azatioprina também interfere na coestimulação de CD28, levando à geração de um sinal apoptótico pelo bloqueio de uma molécula sinalizadora crítica, a pequena GTPase Rac1. O uso desses compostos é limitado por uma variedade de efeitos tóxicos sobre os tecidos onde as células estão em divisão, como no caso da pele, da parede intestinal e da medula óssea. Esses efeitos incluem a função imune reduzida, bem como anemia, leucopenia, trombocitopenia, lesão ao epitélio intestinal, perda de cabelos e morte fetal ou lesão ao feto. Como resultado desses

Terapia com corticosteroides	
Efeito sobre	Efeitos fisiológicos
↓ IL-1, TNF- α , GM-CSF, IL-3, ↓ IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Inflamação causada por citocinas
↓ NOS	↓ NO
↓ Fosfolipase A ₂ ↓ Ciclooxigenase tipo 2 ↑ Anexina-1	↓ Prostaglandinas ↓ Leucotrienos
↓ Moléculas de adesão	Emigração reduzida de leucócitos dos vasos
↑ Endonucleases	Indução de apoptose em linfócitos e eosinófilos

Figura 15.2 Efeitos anti-inflamatórios da terapia com corticosteroides. Os corticosteroides regulam a expressão de muitos genes, com um efeito total anti-inflamatório. Primeiro, eles reduzem a produção de mediadores inflamatórios, incluindo as citocinas, as prostaglandinas e o óxido nítrico. Segundo, eles inibem a migração de células inflamatórias aos locais de inflamação, inibindo a expressão das moléculas de adesão. Terceiro, os corticosteroides promovem a morte por apoptose dos leucócitos e linfócitos. As camadas de complexidade são ilustradas pelas ações da anexina-1 (originalmente identificada com um fator induzido por corticosteroides e chamada de lipocortina), que tem participado em todos os efeitos de corticosteroides listados à direita.

efeitos tóxicos, esses fármacos são utilizados em altas doses somente quando o objetivo é eliminar todos os linfócitos em divisão; nesses casos, os pacientes tratados necessitam de um transplante de medula óssea subsequente para restaurar a sua função hematopoiética. Elas são utilizadas em doses menores e em combinação com outros fármacos, como os corticosteroides, para tratar respostas imunes indesejadas.

A azatioprina é convertida *in vivo* ao análogo de purinas 6-tioguanina (6-TG), que, por sua vez, é metabolizado a ácido 6-tioinosínico. Este compete com o monofosfato de inosina, bloqueando a síntese *de novo* do monofosfato de adenosina e de guanossina e inibindo a síntese do DNA. O 6-TG também é incorporado no DNA em lugar da guanina, e o efeito colateral de longo prazo do câncer de pele em pacientes tratados com azatioprina pode ser explicado pelo fato de que o acúmulo de 6-TG no DNA dos pacientes proporciona um aumento de mutação quando estes são expostos à radiação ultravioleta da luz solar. O mofetil micofenolato, o mais novo componente da família dos fármacos imunossupressores citotóxicos, atua de maneira similar à azatioprina. Esse composto é metabolizado a ácido micofenólico, que é um inibidor da enzima inosina monofosfato desidrogenase. Esta bloqueia a síntese *de novo* de guanossina monofosfato.

A azatioprina e o micofenolato são menos tóxicos do que a ciclofosfamida, que é metabolizada à mostarda fosfaramida, a qual possui a capacidade de alquilar o DNA. A ciclofosfamida é um membro da família de compostos das mostardas nitrogenadas, que foram originalmente desenvolvidas como armas químicas. Com esse *pedigree* está uma série de efeitos tóxicos, incluindo inflamação e hemorragia da bexiga, conhecida como cistite hemorrágica, e indução de neoplasia vesical.

15-3 Ciclosporina A, tacrolimus (FK506) e rapamicina (sirolimus) são poderosos agentes imunossupressores que interferem na sinalização das células T

Existem agora alternativas relativamente não-tóxicas aos fármacos citotóxicos, utilizados como imunossupressores. O estudo sistemático de produtos de bactérias e fungos levou ao desenvolvimento de muitos medicamentos importantes, incluindo os três fármacos imunossupressores **ciclosporina A**, **tacrolimus** (previamente conhecido como **FK506**) e **rapamicina** (também conhecida como **sirolimus**), que são agora amplamente utilizadas para tratar os pacientes transplantados. A ciclosporina A é um decapeptídeo cíclico derivado de um fungo do solo da Noruega, o *Tolypocladium inflatum*. O tacrolimus é um composto macrolídeo da bactéria filamentosa *Streptomyces tsukubaensis*, encontrada no Japão; os macrolídeos são compostos que contêm um anel de lactona com muitos membros, ao qual estão fixados um ou mais deoxi-açúcares. A rapamicina, outro macrolídeo de *Streptomyces*, tem-se tornado importante na prevenção da rejeição de transplantes; a rapamicina é derivada do *Streptomyces hygroscopicus*, encontrado na Ilha de Páscoa (“Rapa Nui” na Polinésia, daí o nome do fármaco). Todos os três compostos exercem seus efeitos farmacológicos ligando-se a membros de uma família de proteínas intracelulares conhecidas como **imunofilinas**, formando complexos que interferem com rotas de sinalização importantes para a expansão clonal dos linfócitos.

A ciclosporina A e o tacrolimus bloqueiam a proliferação de células T por meio da inibição da atividade fosfatase da enzima ativada por Ca^{2+} chamada de **calcineurina** e são efetores em concentrações nanomolares. Seu mecanismo de ação, que discutiremos na próxima seção, revelou uma função para a calcineurina na transdução de sinais do receptor de célula T para o núcleo (ver Seção 6-15). Ambos reduzem a expressão de vários genes de citocinas que normalmente são induzidos na ativação das células T (Figura 15.3). Dentre esses estão a interleucina (IL)-2, que é um importante fator de crescimento de células T (ver Seção 8-13). A ciclosporina A e o tacrolimus inibem a proliferação das células T em resposta a

Efeitos imunológicos da ciclosporina A e do tacrolimus	
Tipo de célula	Efeitos
Linfócito T	Expressão reduzida de IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF- α Proliferação reduzida após a queda da produção de IL-2 Redução da exocitose dependente de Ca^{2+} das serinas esterases associadas aos grânulos Inibição da apoptose por antígenos
Linfócito B	Inibição da proliferação secundária à queda na produção de citocinas pelos linfócitos T Inibição da proliferação após a ligação de imunoglobulinas de superfície Indução de apoptose após a ativação de células B
Granulócito	Redução da exocitose dependente de Ca^{2+} das serinas esterases associadas aos grânulos

Figura 15.3 A ciclosporina A e o tacrolimus inibem as respostas dos linfócitos e algumas respostas dos granulócitos.

antígenos específicos ou a células alogênicas, sendo extensamente utilizados na prática médica para prevenir a rejeição de aloenxertos. Embora os principais efeitos imunossupressores de ambos os fármacos provavelmente sejam o resultado da inibição da proliferação das células T, elas também atuam em outras células e têm uma grande variedade de outros efeitos imunológicos (ver Figura 15.3), alguns dos quais podem ser farmacologicamente importantes.

A ciclosporina A e o tacrolimus são efetivos, mas não estão livres de problemas. Primeiro, assim como os agentes citotóxicos, eles afetam todas as respostas imunes indiscriminadamente. O único modo de controlar sua ação imunossupressora é variando a dose; no momento do transplante, são necessárias altas doses, mas, uma vez que o enxerto está estabelecido, a dose pode ser reduzida para permitir respostas imunes protetoras úteis enquanto mantém a supressão adequada da resposta residual ao tecido enxertado. Esse é um equilíbrio difícil, que nem sempre é alcançado. Além disso, embora as células T sejam particularmente sensíveis às ações desses fármacos, seus alvos moleculares são encontrados em outras células e, dessa forma, esses fármacos apresentam efeitos em muitos outros tecidos. A ciclosporina A e o tacrolimus são ambos tóxicos aos rins e outros órgãos. Finalmente, o tratamento com esses fármacos é caro, pois eles são produtos naturais complexos que devem ser ingeridos por períodos prolongados. Assim, ainda há aspectos a melhorar nesses compostos, e análogos melhores e mais baratos estão sendo buscados. Contudo, atualmente, eles são os fármacos de escolha no transplante clínico e também estão sendo testados em uma série de doenças autoimunes, especialmente aquelas que, assim como a rejeição de enxertos, são mediadas pelas células T.

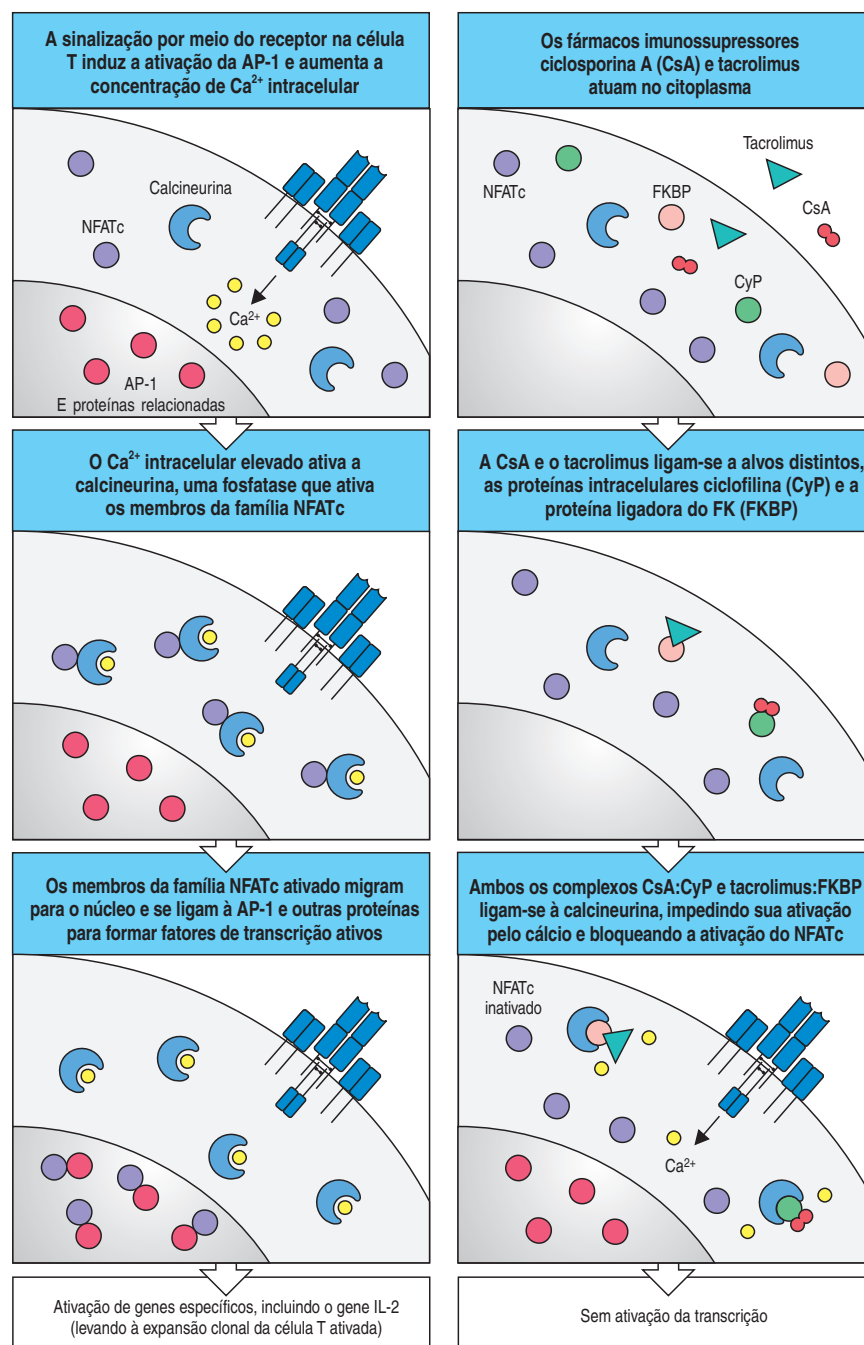
15-4 Os fármacos imunossupressores são sondas valiosas das vias de sinalização intracelular em linfócitos

Atualmente, o mecanismo de ação da ciclosporina A e do tacrolimus é bem compreendido. Cada um se liga a um grupo diferente de imunofilinas: a ciclosporina A às ciclofilinas, e o tacrolimus às proteínas ligadoras do FK (FKBP). Essas imunofilinas são peptidil-prolil *cis-trans* isomerases, mas sua atividade de isomerase não parece ser relevante à atividade imunossupressora dos fármacos que se ligam a elas. Em vez disso, os complexos imunofilina:fármaco ligam-se e inibem a serina/treonina fosfatase calcineurina ativada por Ca^{2+} . A calcineurina é ativada nas células T quando os níveis intracelulares de cálcio sobem após a ligação ao receptor da célula T; na ativação, ela defosforila a família de fatores de transcrição NFAT no citoplasma, permitindo que estes migrem para o núcleo, onde formam complexos com parceiros nucleares, incluindo o fator de transcrição AP-1, e induzem

a transcrição de genes que incluem os de IL-2, CD40 ligante e Fas ligante (Figura 15.4), todos os quais são necessários para uma função imune apropriada. Essa via é inibida pela ciclosporina A e pelo tacrolimus, que, assim, inibem a expansão clonal das células T ativadas. A calcineurina é encontrada em outras células além das células T, mas em níveis mais elevados; dessa forma, as células T são particularmente suscetíveis aos efeitos inibidores desses fármacos.

A rapamicina tem um modo de ação diferente da ciclosporina A ou do tacrolimus. Assim como o tacrolimus, ela se liga à família FKBP de imunofilinas. Porém, o complexo rapamicina:imunofilina não tem efeito sobre a atividade da calcineurina; em vez disso, o complexo inibe a serina/treonina quinase conhecida como mTOR (alvo mamífero da rapamicina), que está envolvida na via de sinalização da fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase/Akt (proteína quinase B) (ver Seção

Figura 15.4 A ciclosporina A e o tacrolimus inibem a ativação da célula T, interferindo com a calcineurina fosfatase específica serina/treonina. A sinalização por meio de tirosina-quinases associadas ao receptor das células T leva à ativação e ao aumento da síntese do fator de transcrição AP-1 e outras proteínas parceiras, bem como ao aumento da concentração de Ca^{2+} no citoplasma (quadros à esquerda). O Ca^{2+} liga-se à calcineurina, ativando-a para desfosforilar a forma citoplasmática de membros da família de fatores nucleares das células T ativadas (NFATc). Uma vez desfosforilados, os membros da família de NFATc ativo migram ao núcleo para formar um complexo com a AP-1 e outras proteínas; os complexos NFATc:AP-1 podem, então, induzir a transcrição dos genes necessários à ativação das células T, incluindo o gene da IL-2. Quando a ciclosporina A (CsA) ou o tacrolimus estão presentes, estes formam complexos com suas imunofilinas-alvo, respectivamente, a ciclofilina (CyP) e a proteína ligadora do FK (FKBP) (quadros à direita). O complexo da ciclofilina com a ciclosporina A pode ligar-se à calcineurina, bloqueando sua capacidade de ativar os membros da família de NFATc. O complexo do tacrolimus com o FKBP liga-se à calcineurina no mesmo sítio, bloqueando também sua atividade.



6-19). O bloqueio desta via tem um dramático efeito na proliferação das células T. A rapamicina causa a permanência de células na fase G_1 do ciclo celular e as células morrem por apoptose. O fármaco similarmente inibe a proliferação de linfócitos efetuada por fatores de crescimento, como IL-2, IL-4 e IL-6. De maneira intrigante, a rapamicina aumenta o número de células T reguladoras, talvez em virtude dessas células utilizarem vias de sinalização diferentes daquelas das células T efectoras.

15-5 Anticorpos contra moléculas de superfície celular têm sido utilizados para remover subpopulações específicas de linfócitos ou inibir a função celular

Os fármacos citotóxicos afetam indiscriminadamente todos os tipos de linfócitos e outras células em divisão. A ciclosporina A, o tacrolimus e a rapamicina são mais seletivos, mas ainda inibem a maioria das respostas imunes adaptativas. Em contraste, os anticorpos podem interferir com as respostas imunes de um modo não-tóxico e muito mais específico. O potencial dos anticorpos para a remoção dos linfócitos indesejados é demonstrado pela **globulina antilinfócito**, uma preparação de imunoglobulina de cavalos imunizados com linfócitos humanos, que tem sido utilizada há muitos anos para tratar episódios agudos de rejeição de transplantes. Contudo, a globulina antilinfócito não discrimina entre os linfócitos úteis e aqueles responsáveis pelas respostas indesejadas. Além disso, a imunoglobulina de cavalo é altamente antigênica em seres humanos, e as altas doses usadas na terapia são frequentemente seguidas pelo desenvolvimento de doença do soro, causada pela formação de complexos imunes de imunoglobulina de cavalo e anticorpos humanos anti-imunoglobulina de cavalo (ver Seção 13-18).

Porém, as globulinas antilinfócitos ainda estão em uso para tratar a rejeição aguda e têm estimulado a procura de anticorpos monoclonais (ver Apêndice I, Seção A-12) que alcançariam efeitos desejados mais especificamente. Um desses anticorpos é o Campath-1H (também conhecido como alemtuzumab), que está presente na proteína de superfície celular CD52 expressa pela maioria dos linfócitos. Ele tem ações similares à globulina antilinfócito, causando uma leucopenia de longa permanência, e é utilizado como uma alternativa em algumas situações críticas.

Os anticorpos monoclonais imunossuppressores atuam por meio de um de dois mecanismos gerais. Alguns, como o Campath-1H, desencadeiam a destruição dos linfócitos *in vivo*, sendo denominados **anticorpos depletore**s, e outros são **não-depletore**s e atuam bloqueando a função de suas proteínas-alvo sem matar as células portadoras das mesmas. Anticorpos monoclonais IgG que causam depleção linfocitária marcam essas células para macrófagos e células NK, que possuem receptores Fc e matam os linfócitos por fagocitose e citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), respectivamente. A lise mediada pelo complemento também pode exercer um papel na destruição linfocitária. Muitos anticorpos estão sendo testados para sua capacidade de inibir a rejeição de transplantes e modificar a expressão da doença autoimune. Discutiremos alguns desses exemplos após examinar as medidas tomadas para preparar anticorpos monoclonais para a terapia em seres humanos.

15-6 A engenharia de anticorpos pode reduzir sua imunogenicidade em seres humanos

O principal impedimento à terapia com anticorpos monoclonais em seres humanos é que esses anticorpos são feitos mais facilmente utilizando células de camundongo (ver Apêndice I, Seção A-12), e os seres humanos desenvolvem rapidamente respostas de anticorpos contra os anticorpos do camundongo. Isso não somente bloqueia as ações dos anticorpos de camundongo, como também conduz a reações alérgicas e pode resultar em anafilaxia com o tratamento continuado (ver Seção 13-11). Uma vez que isso tenha ocorrido, o tratamento futuro com qualquer anticorpo monoclonal de camundongo é excluído. Esse problema, em princípio, pode ser evitado

fazendo-se anticorpos que não sejam reconhecidos como estranhos pelo sistema imune humano, e três estratégias estão sendo exploradas para sua construção. Uma abordagem é clonar regiões V humanas em uma biblioteca de expressão em fagos e selecionar para ligação as células humanas, como descrito no Apêndice I (ver Seção A-13). Desse modo, podem ser obtidos anticorpos monoclonais de origem inteiramente humana. Segundo, pode-se fazer com que camundongos que não possuem genes de imunoglobulinas endógenas se tornem transgênicos (ver Apêndice I, Seção A-46) para os *loci* das cadeias pesadas e leves de imunoglobulina humana, utilizando cromossomos artificiais de levedura. As células B desses camundongos, algumas conhecidas como camundongos humanizados, têm receptores codificados pelos genes de imunoglobulinas humanas, mas não são tolerantes à maioria das proteínas humanas. Assim, é possível induzir nesses camundongos a produção de anticorpos monoclonais humanos contra epítomos nas células ou proteínas humanas.

Finalmente, é possível enxertar regiões determinantes da complementaridade (CDRs) de um anticorpo monoclonal de camundongo, que forma as alças de ligação ao antígeno, na fase de leitura de uma molécula de imunoglobulina humana, um processo conhecido como **humanização**. Uma vez que a especificidade da ligação ao antígeno é determinada pela estrutura dos CDRs (ver Capítulo 3) e já que a ordem de leitura geral dos anticorpos de camundongos e humanos são muito similares, essa abordagem produz um anticorpo monoclonal que é antígenicamente idêntico à imunoglobulina humana, mas liga-se ao mesmo antígeno que o anticorpo monoclonal de camundongo do qual as sequências CDR foram derivadas. Apesar de os anticorpos recombinantes serem muito menos imunogênicos em pessoas do que os anticorpos monoclonais parentais de camundongos, está tornando-se visível que esses anticorpos “quiméricos” ainda podem causar reações de hipersensibilidade. Anticorpos completamente humanos contra muitos antígenos estão sendo desenvolvidos para contornar este problema, já que o equivalente quimérico se tem mostrado terapeuticamente eficiente.

15-7 Os anticorpos monoclonais podem ser utilizados para inibir a rejeição de aloenxertos

Anticorpos específicos para vários alvos fisiológicos têm sido utilizados, ou estão sob investigação, para prevenir a rejeição de órgãos transplantados por meio da inibição do desenvolvimento de respostas nocivas inflamatórias e citotóxicas. Um exemplo disso é o uso de Campath-1H no transplante de órgãos sólidos e de medula óssea.

A eliminação de linfócitos T maduros da medula óssea do doador antes da infusão em um paciente receptor é bastante eficiente para reduzir a incidência de doença enxerto-*versus*-hospedeiro (ver Seção 14-35). Nesta doença, os linfócitos T da medula óssea do doador reconhecem o receptor como estranho e montam uma alorreação contra este, causando exantemas, diarreia e hepatite, que frequentemente é fatal. Acredita-se que a eliminação de células T maduras do doador possa não ser tão vantajosa quando o enxerto de medula óssea está sendo transplantado como um tratamento para leucemia, pois a ação antileucêmica das células T do doador poderia ser perdida, porém tem sido mostrado não ser o caso quando Campath-1H é utilizado. Esse anticorpo também está licenciado para o tratamento de determinadas leucemias e pode ser utilizado como tratamento antes do transplante de medula ser considerado.

Anticorpos mais específicos têm sido utilizados para tratar episódios de rejeição de enxertos que ocorrem após o transplante. O anticorpo OKT3 tem como alvo o complexo CD3 e conduz à imunossupressão de células T por meio da inibição de sinalização através do receptor de célula T. Ele tem sido utilizado clinicamente em transplantes de órgãos sólidos, porém está, com frequência, associado com uma estimulação indesejada de liberação de citocinas, e seu uso está diminuindo. A liberação de citocinas está relacionada a uma região Fc intacta, que, quando mutada (como no anticorpo chamado OKT3 γ 1 [Ala-Ala]), não produz este efeito colateral potencialmente

perigoso. Este anticorpo mantém a região de ligação ao antígeno de OKT3, porém os aminoácidos 234 e 235 da região Fc da IgG1 humana são modificados para alanina, prevenindo as interações que levam à liberação de citocinas (ver Seção 15-11).

Anticorpos monoclonais contra outros alvos também têm alcançado algum sucesso na prevenção de rejeição de enxertos em animais. Certos anticorpos anti-CD4 não-depletore, quando administrados por um curto período de tempo durante a primeira exposição ao tecido enxertado, induzem um estado de tolerância aos antígenos do enxerto no receptor (Figura 15.5). Este estado de tolerância é um exemplo da regulação imune por células T reguladoras discutida na Seção 14-7. As células indutoras de tolerância são células T_{reg} CD4 CD25, apesar de outras subpopulações de células T reguladoras poderem apresentar efeitos similares. A tolerância é específica: assim, animais da linhagem A que são tolerantes à linhagem B ainda rejeitam enxertos da linhagem C. Essa tolerância também é “infecciosa” – uma população de células T virgens exposta a aloenxertos na presença de células T reguladoras específicas para aquele aloenxerto adquire tolerância aos antígenos do aloenxerto. Ainda não conhecemos precisamente como os anticorpos anti-CD4 induzem as células T reguladoras.

Uma abordagem diferente para inibir a rejeição de aloenxertos é o bloqueio de sinais coestimuladores necessários à ativação de células T que reconhecem antígenos do doador. As moléculas coestimuladoras B7.1 e B7.2 estão presentes na superfície de células apresentadoras de antígeno especializadas, como as células dendríticas, e ambas se ligam ao receptor CD28 e ao seu homólogo CTLA-4 em células T CD4 e algumas células CD8 (ver Seção 8-14). Em estudos animais de rejeição de enxerto, a proteína recombinante solúvel CTLA-4-Ig, que se liga fortemente a moléculas B7 e,

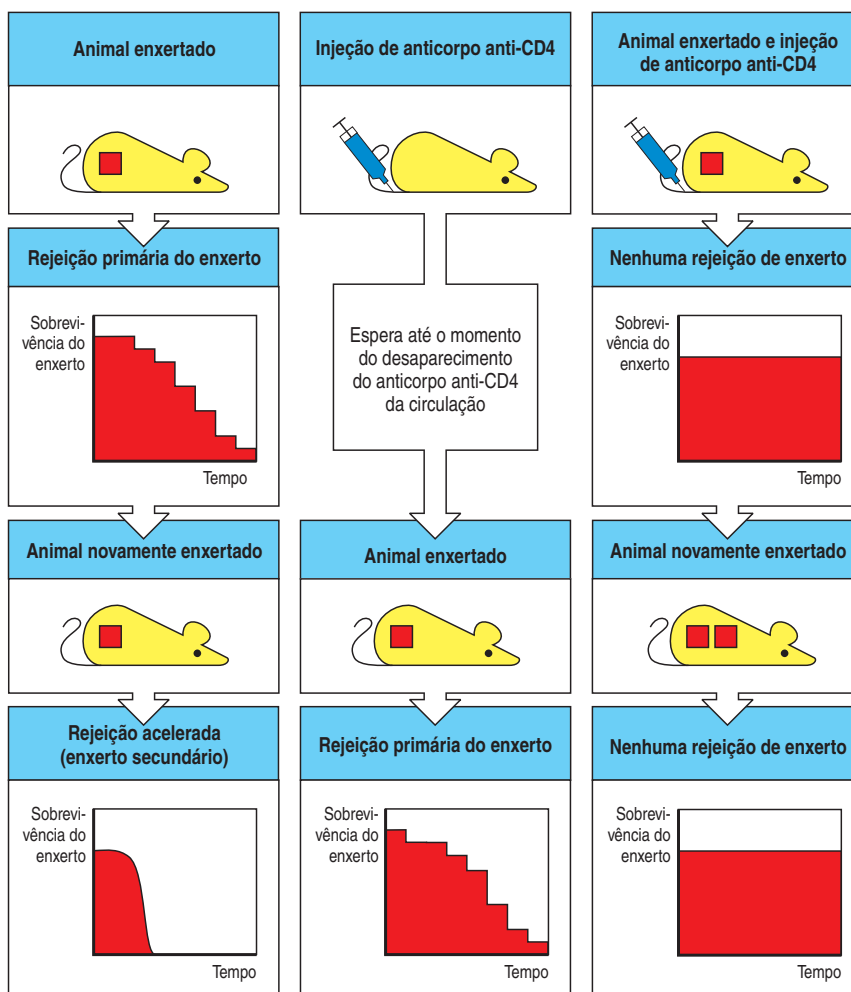


Figura 15.5 Um enxerto de tecido realizado em conjunto com a administração de anticorpo anti-CD4 pode induzir tolerância específica. Os camundongos enxertados com tecido de um camundongo geneticamente diferente rejeitam o enxerto. Se forem instruídos para responder aos antígenos do enxerto, rejeitam mais rapidamente um enxerto subsequente de tecido idêntico (quadros à esquerda). Os camundongos injetados com anticorpo anti-CD4 isolado podem recuperar a competência imune quando o anticorpo desaparecer da circulação, como mostrado por uma rejeição primária normal do tecido enxertado (quadros centrais). Contudo, quando se enxerta o tecido e se administra, ao mesmo tempo, o anticorpo anti-CD4, a resposta de rejeição primária é marcadamente inibida (quadros à direita). Um enxerto idêntico realizado posteriormente na ausência do anticorpo anti-CD4 não é rejeitado, mostrando que o animal se tornou tolerante ao antígeno do enxerto. Essa tolerância pode ser transferida com as células T a receptores virgens (não mostrado).

dessa forma, previne sua interação com os receptores coestimuladores em células T, tem permitido a sobrevivência a longo prazo de certos tecidos enxertados, presumivelmente por meio da supressão da ativação de células T. CTLA-4-Ig é composto de CTLA-4 fusionado à porção Fc da imunoglobulina humana.

Ainda mais efetivo, em um modelo de rejeição ao aloenxerto renal de primatas, foi o uso de um anticorpo monoclonal humanizado contra a molécula coestimuladora CD40 ligante, que está presente na superfície de células T (ver Seção 8-14). O CD40 ligante liga-se ao CD40, expresso em células dendríticas e endoteliais, estimulando a secreção das citocinas IL-6, IL-8 e IL-12 nessas células. O mecanismo do efeito imunossupressor do anticorpo anti-CD40 ligante é desconhecido, mas é bem provável que seja uma consequência do bloqueio da ativação das células dendríticas pelas células T_H , que reconhecem os antígenos do doador. Existem somente estudos preliminares do uso de anticorpos anti-CD40 ligante em humanos. Um dos anticorpos foi associado a complicações tromboembólicas e, então, descartado; um anticorpo anti-CD40 ligante foi administrado a pacientes com a doença autoimune Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) sem complicações significativas, porém também com poucas evidências de efetividade.

15-8 Agentes biológicos podem ser usados para aliviar e suprimir a doença autoimune

Agora, compartilharemos algumas abordagens para tratar uma outra resposta imune indesejável – a autoimunidade. A doença autoimune somente é detectada quando a resposta autoimune já causou lesão tecidual ou perturbou funções fisiológicas específicas. Existem três abordagens principais ao tratamento, duas das quais envolvem a manipulação do sistema imune. Primeira, a terapia anti-inflamatória pode reduzir a lesão tecidual causada por uma resposta inflamatória autoimune; segunda, a terapia pode ser dirigida para modificar e reduzir a resposta autoimune – vindo sob a ampla remissão de **terapia imunomoduladora**; e terceira, o tratamento pode ser especificamente direcionado para compensar a função fisiológica danificada. Um exemplo dessa terceira abordagem, não-imunológica, é o uso de injeções de insulina para tratar o diabetes, que é induzido pelo ataque autoimune das células pancreáticas β , causando perda da secreção fisiológica da insulina. Os possíveis alvos terapêuticos em uma resposta autoimune são ilustrados na Figura 15.6.

A primeira linha de terapia anti-inflamatória para doença autoimune é, normalmente, a terapia medicamentosa. A sequência típica é a utilização de agentes

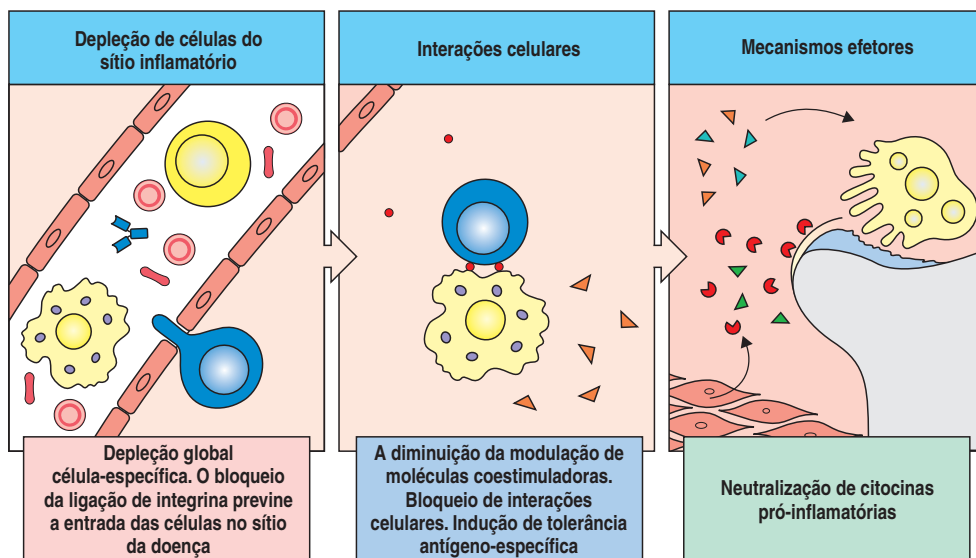
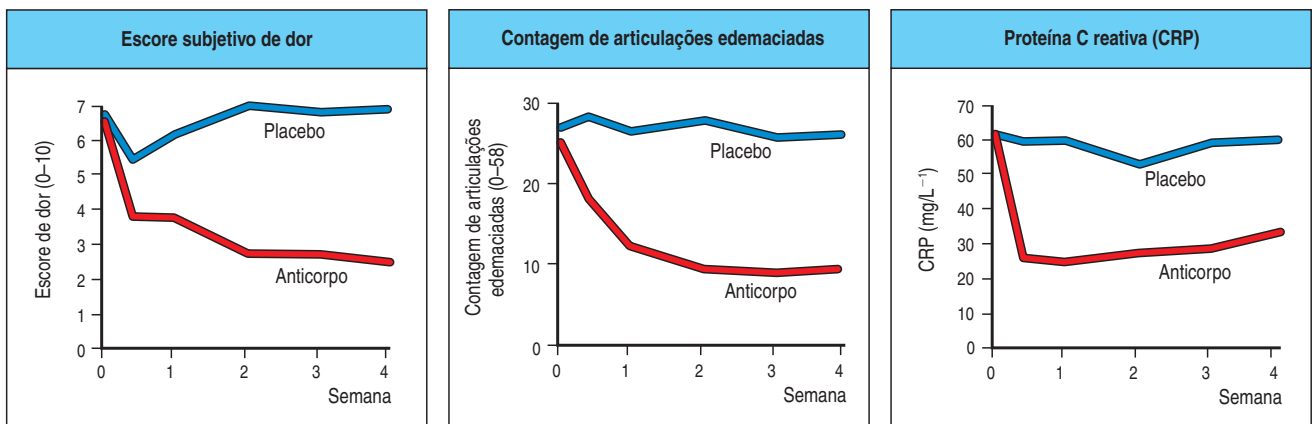


Figura 15.6 Os alvos em potencial das estratégias de intervenção imune.

anti-inflamatórios, como a aspirina, outros anti-inflamatórios não esteroidais e, algumas vezes, baixas doses de corticosteroides para uma doença moderada. Para doenças mais severas, ocorre a combinação de terapia imunossupressora e anti-inflamatória, na qual o uso de corticosteroides em altas doses é frequentemente combinado com o uso de fármacos citotóxicos como os descritos na Seção 15-2. Além disso, existe uma nova classe terapêutica conhecida como **terapia biológica**. Esse termo designa tratamentos que utilizam proteínas naturais, como anticorpos e citocinas, ou ainda fragmentos proteicos ou peptídeos sintéticos. Ele também compreende o uso de globulina antilinfócito e anticorpos para inibir linfócitos autorreativos, e o uso de células totais, como a transferência adotiva de células T na imunoterapia de câncer. A terapia biológica tem sido estabelecida como parte do tratamento anti-inflamatório de certas doenças autoimunes, especialmente nos tratamentos direcionados a neutralizar os efeitos da citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral (TNF)- α , como discutiremos primeiramente.

Os anticorpos anti-TNF- α induzem notáveis remissões na artrite reumatoide (Figura 15.7) e reduzem a inflamação tecidual observada na doença de Crohn, uma doença inflamatória intestinal (ver Seção 13-21). Há duas linhas estabelecidas de antagonistas de TNF- α na prática clínica. A primeira é o uso de anticorpos monoclonais humanizados ou completamente humanos, como o infliximab e o adalimumab, respectivamente, que se ligam ao TNF- α e bloqueiam a sua atividade. A segunda é o uso de uma proteína de fusão Fc-subunidade p75 do receptor do fator de necrose tumoral humano recombinante (TNFR), conhecido como etanercept, que se liga ao TNF- α , neutralizando a sua atividade. Esses agentes biológicos são anti-inflamatórios extremamente potentes, e o número de doenças em que eles têm se mostrado efetivos aumenta cada vez mais nos ensaios clínicos desenvolvidos. Além da artrite reumatoide, as doenças reumáticas espondilite anquilosante, artropatia psoríaca e artrite crônica juvenil respondem bem ao bloqueio do TNF- α , sendo este tratamento agora considerado rotina para muitas destas doenças. Em adição, mais de um milhão de pessoas têm sido tratadas com o TNF- α em todo o mundo. Na medicina, entretanto, a maioria dos tratamentos que possui efeitos poderosos apresenta o risco de efeitos colaterais. Com o TNF- α bloqueado, existe um pequeno, porém aumentado risco dos pacientes desenvolverem infecções graves, incluindo tuberculose. Essa é uma ilustração excelente da ação fisiológica do TNF- α na defesa do hospedeiro contra a tuberculose, como observado na Seção 12-17. A terapia anti-TNF- α , não tem obtido sucesso em todas as doenças. O bloqueio de TNF- α na encefalomielite autoimune experimental (EAE, o modelo murino de esclerose múltipla) levou à melhora da doença, mas em pacientes com esclerose múltipla tratados com anti-TNF- α , a reincidência tornou-se mais frequente, possivelmente em virtude de um aumento na ativação de células T. Isso ilustra a grande armadilha do uso de animais modelo para o desenho de terapias de doenças humanas (ver também Seção 15-13).

Figura 15.7 Efeitos anti-inflamatórios da terapia anti-TNF- α na artrite reumatoide. O curso clínico de 24 pacientes foi acompanhado por quatro semanas após o tratamento com placebo ou anticorpo monoclonal contra o TNF- α , em uma dose de 10 mg/kg⁻¹. A terapia com anticorpo foi associada a uma redução em ambos os parâmetros, subjetivos e objetivos, de atividade da doença (medidos pelo escore da dor e contagem das articulações edemaciadas, respectivamente) e na resposta inflamatória sistêmica de fase aguda, medida como uma queda na concentração do reagente de fase aguda, a proteína C reativa. (Dados cortesia de R. N. Maini.)



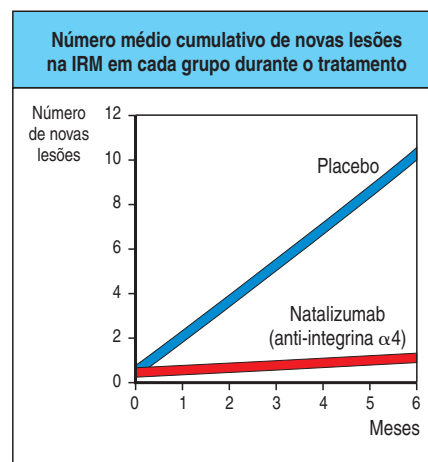
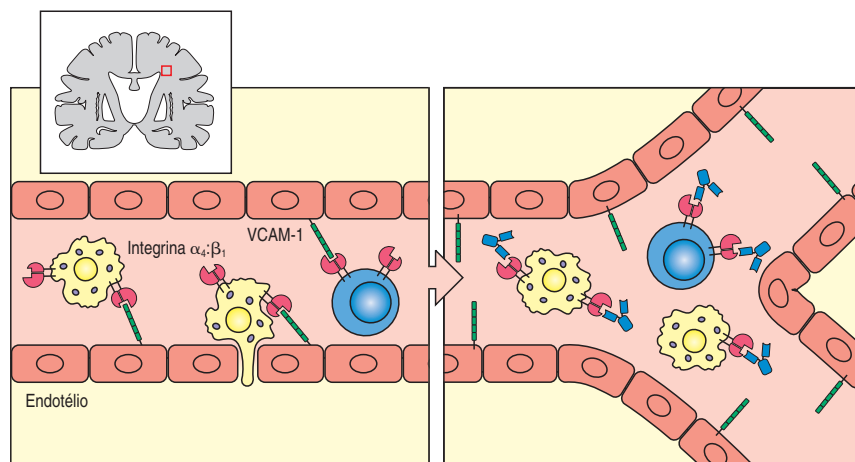
A terapia anti-TNF foi a primeira terapêutica biológica específica a entrar no arsenal clínico. Logo depois, foi autorizada a terapia com anti-IL-1, porém esta não tem se provado tão eficiente em humanos quanto o bloqueio de TNF- α , mesmo sendo igualmente poderosa em modelos animais de artrite. Outros antagonistas de citocinas estão sendo utilizados nos ensaios clínicos: um deles é o anticorpo humanizado contra o receptor de IL-6 que bloqueia os efeitos da IL-6, uma importante citocina anti-inflamatória. Este parece ser tão eficiente quanto o anti-TNF- α em pacientes com artrite reumatoide.

Os anticorpos também podem ser usados para bloquear a migração celular aos sítios de inflamação. Linfócitos efetores que expressam a integrina $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) se ligam a VCAM-1 no endotélio do sistema nervoso central, ao passo que aqueles que expressam $\alpha_4\beta_7$ (molécula 1 associada à lâmina própria) se ligam a MAdCAM-1 no endotélio intestinal. O anticorpo monoclonal humanizado natalizumab é específico para a subunidade α_4 da integrina e liga ambos VLA-4 e $\alpha_4\beta_7$, prevenindo sua interação com seus ligantes (Figura 15.8). Esse anticorpo apresenta eficácia terapêutica em ensaios controlados por pacientes com doença de Crohn ou esclerose múltipla. Os primeiros sinais que indicam a chance de sucesso desse tratamento ilustram o fato de que a doença depende da contínua emigração de linfócitos, de monócitos e de macrófagos da circulação para os tecidos do cérebro, na esclerose múltipla, e para a parede do intestino, na doença de Crohn. Entretanto, o bloqueio da integrina $\alpha_4\beta_1$ não é específico e, assim como a terapia anti-TNF, poderia levar a uma redução de defesa contra a infecção. Três pacientes que estavam sendo tratados com natalizumab desenvolveram uma rara leucoencefalopatia multifocal fatal causada pelo vírus JC, levando à retirada desse fármaco do mercado em 2005, porém em Junho de 2006 foi novamente permitida a sua prescrição para um grupo limitado de pacientes com esclerose múltipla. As quimiocinas e seus receptores também são excelentes alvos de fármacos na prevenção da migração de células imunes efectoras para os sítios das doenças autoimunes. O FTY720 – um análogo de esfingosina 1-fosfato – é um novo fármaco que causa a retenção de linfócitos nos órgãos linfoides periféricos e que inibe a migração de células dendríticas (ver Seção 8-3). Este fármaco está se mostrando promissor no tratamento de rejeição em transplantes renais e de doenças autoimunes, como a esclerose múltipla e a asma.

Figura 15.8 Tratamento com o anticorpo monoclonal humanizado anti-integrina α_4 reduz a reincidência de esclerose múltipla. Quadro à esquerda: interação entre integrina $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) em linfócitos e macrófagos e VCAM-1 expressos em células endoteliais levam à adesão dessas células ao endotélio cerebral. Isso facilita a migração dessas células para as placas de inflamação da esclerose múltipla. Quadro central: o anticorpo monoclonal natalizumab se liga à cadeia α_4 da integrina e bloqueia as interações adesivas entre linfócitos e monócitos e VCAM-1 nas células endoteliais, evitando, assim, a entrada de células no tecido e a inflamação exagerada. O futuro deste tratamento ainda é incerto em virtude do desenvolvimento de uma rara infecção como um efeito colateral (ver texto). Quadro à direita: o número de pequenas lesões detectadas na IRM do cérebro é muito reduzido em pacientes tratados com natalizumab comparados com placebo. (Dados cortesia de D. Miller.)

15-9 A depleção ou a inibição de linfócitos autorreativos pode tratar doenças autoimunes

Formas de suprimir a resposta autoimune pela seleção direta de linfócitos autorreativos também estão sendo exploradas, e, em alguns casos, têm se obtido sucesso terapêutico. Linfócitos patogênicos podem ser removidos de uma forma



bruta pela depleção de toda a população de linfócitos, dos quais apenas uma pequena subfração é patogênica. Globulinas policlonais antilinfócito são uma das formas de fazer isso; consideramos as consequências e os efeitos colaterais desse tratamento na Seção 15-5. Aqui, abordaremos o uso de anticorpos que são mais seletivos nesse massacre de linfócitos. De forma alternativa, se os receptores de célula T forem clonados ou as imunoglobulinas nos linfócitos que causam doenças forem identificadas, as células patogênicas poderão, então, ser identificadas com anticorpos de determinantes idiotípicos nos receptores (ver Apêndice I, Seção A-10).

Anticorpos monoclonais que reagem com linfócitos possuem vários efeitos nas células-alvo. Alguns causam depleção celular, como descrito na Seção 11-5. Anticorpos não-depletore, ao contrário, não estão associados a qualquer mudança no número de células. É um aparente paradoxo que alguns anticorpos não-depletore pareçam ser mais efetivos do que anticorpos depletore que se ligam a proteínas-alvo idênticas nos linfócitos. A explicação mais plausível é que anticorpos não-depletore exercem seus efeitos por meio da modificação das funções das células às quais eles se ligaram. Os efeitos desse último tipo de anticorpo serão considerados na próxima seção.

O tratamento com anticorpos anti-CD4 que causam a eliminação de células T auxiliares (Figura 15.5) foi utilizado experimentalmente na artrite reumatoide e na esclerose múltipla, com resultados desapontadores. Em estudos controlados, os anticorpos mostraram apenas efeitos terapêuticos pequenos, porém causaram a eliminação de linfócitos T do sangue periférico por mais de seis anos após o tratamento. Estudos subsequentes mostraram que a explicação mais provável para a falha no tratamento foi que os anticorpos não foram capazes de eliminar as células T_H1 CD4 virgens secretoras da citocina pró-inflamatória interferon (IFN)- γ e devem ter perdido seu alvo. Além de sugerir cautela, esse relato mostra que é possível eliminar um grande número de linfócitos e ainda assim falhar completamente em matar as células que importam.

O anticorpo monoclonal Campath-1H apresenta um perfil de ataque similar àquele da globulina antilinfócito (ver Seção 15-5) e mostrou alguns efeitos benéficos em estudos com um pequeno número de pacientes com esclerose múltipla, porém, imediatamente após a infusão, a maioria dos pacientes sofreu uma assustadora, embora rápida, explosão da doença. Essa explosão ilustra uma outra complicação potencial da terapia de anticorpos. Enquanto o Campath-1H se ligava e matava células por meio de mecanismos do complemento e Fc dependente, citocinas foram sendo liberadas, incluindo TNF- α , IFN- γ e IL-6. Um dos efeitos disso foi o bloqueio transiente da condução nervosa nas fibras previamente afetadas pela desmielinização, que causou a dramática exacerbação dos sintomas. Além disso, Campath-1H poderia ser utilizado nos estágios iniciais da doença, quando a resposta inflamatória é máxima, porém isso ainda precisa ser determinado.

É também possível explorar os efeitos da eliminação das células B por meio do uso de um anticorpo anti-CD20 monoclonal quimérico humano/camundongo conhecido como rituximab, que foi originalmente desenvolvido para o tratamento de linfomas de células B. A ligação e a junção de CD20 pelo anticorpo transduz um sinal que causa a apoptose dos linfócitos. As infusões de rituximab causam a depleção de células B por vários meses, e testes experimentais estão sendo feitos nas doenças autoimunes nas quais a patogenicidade mediada por autoanticorpos parece ser importante. Existem evidências sobre a eficácia desse anticorpo em alguns pacientes com anemia hemolítica autoimune, LES, artrite reumatoide ou crioglobulinemia mista tipo II (ver Figura 14.16). Apesar do CD20 não ser expresso em células plasmáticas produtoras de anticorpos, os precursores destas células B são selecionados pelo anti-CD20, resultando em uma redução substancial na população de células plasmáticas de vida curta. Estratégias alternativas para a remoção dessas células produtoras de anticorpos incluem a seleção de outras moléculas de superfície celular, incluindo o correceptor de célula B CD19, que é expresso por todas as células B.

15-10 A interferência em vias coestimuladoras para a ativação dos linfócitos pode ser um tratamento para a doença autoimune

Aprendemos na Seção 15-7 que a interferência na via dos sinais coestimuladores que levam à ativação de células T pode ser uma terapia útil na prevenção da rejeição de aloenxertos. Essa via é também um alvo óbvio para a terapia autoimune, e vários agentes estão sendo testados. Por exemplo, o bloqueador B7 CTLA4-Ig (ver Seção 15-7) tem-se mostrado efetivo em testes clínicos aleatórios e duplo-cegos em pacientes com artrite reumatoide ou psoríase. A psoríase é uma doença inflamatória de pele coordenada primeiramente por células T, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias. Quando o CTLA4-Ig é dado a pacientes com psoríase, ocorre uma melhora nas erupções cutâneas e evidências histológicas de perda de ativação de queratinócitos, células T e células dendríticas na pele lesada.

Outra via coestimuladora que tem sido investigada na psoríase é a interação entre as moléculas de adesão CD2 nas células T e CD58 (LFA-3) nas células apresentadoras de antígenos. Pacientes foram tratados com uma proteína recombinante fusionada CD58-IgG1, conhecida como alefacept, que inibe a interação entre CD2 e CD58, ou com placebo. Houve uma resposta terapêutica marcante que pode ser atribuída ao tratamento ativo e uma redução em ambos os linfócitos efetores de memória, CD4 e CD8, detectados no sangue periférico. Alefacept está em uso clínico para a psoríase e apresenta uma boa margem de segurança, e apesar das células T de memória serem o foco desta terapia, respostas à vacinação, como no caso da antitetânica, permanecem intactas. Outro tratamento novo para a psoríase é o anticorpo monoclonal efalizumab, que está direcionado para a integrina α_L (CD11a, uma subunidade da integrina LFA-1). Efalizumab bloqueia a interação entre LFA-1 e as células T, e entre a molécula de adesão ICAM-1 e as células apresentadoras de antígeno (ver Seção 8-11). O número de células T e células dendríticas inflamatórias em lesões de pele com psoríase é substancialmente reduzido, e este fato está associado a uma grande melhora na doença (Figura 15.9). Essas células dendríticas, que expressam HLA-DR, CD40 e B7.2, não são somente células efectoras importantes na psoríase por meio de sua produção de TNF- α e óxido nítrico, mas também atuam para sensibilizar células T.

Além de nos mostrar resultados terapêuticos encorajadores, a inibição de coestimulação fornece-nos informações importantes sobre a psoríase, assim como demonstra a importância das células T na indução das lesões cutâneas. Isso está correlacionado ao fato de que a ciclosporina A também é um tratamento estabelecido para essa doença.

15-11 A indução de células T reguladoras por meio da terapia de anticorpos pode inibir a doença autoimune

O objetivo principal da imunoterapia para a doença autoimune é a intervenção específica para restaurar a tolerância a autoantígenos relevantes. O objetivo é tentar converter uma resposta autoimune patológica em uma inócua. Atualmente, o principal foco de imunoterapia experimental neste contexto é a expansão ou restauração da função de células T reguladoras. Essa abordagem está sendo investigada, pois a tolerância aos antígenos teciduais nem sempre depende da ausência de uma resposta das células T; em vez disso, ela pode ser mantida ativamente por células T reguladoras que suprimem o desenvolvimento de uma resposta inflamatória nociva das células T.

Um sucesso parcial tem sido alcançado com o uso de anticorpos anti-CD3 (ver Seção 15-7), que têm sido promissores para o tratamento do diabetes melito tipo I tanto em modelos animais de autoimunidade como em triagens clínicas. O anticorpo anti-CD3 em uso não apresenta a porção Fc, diferente da primeira geração de anticorpos anti-CD3, e não leva a uma liberação massiva de citocinas e consequente febre e doença. Ao contrário de muitos agentes imunomodu-

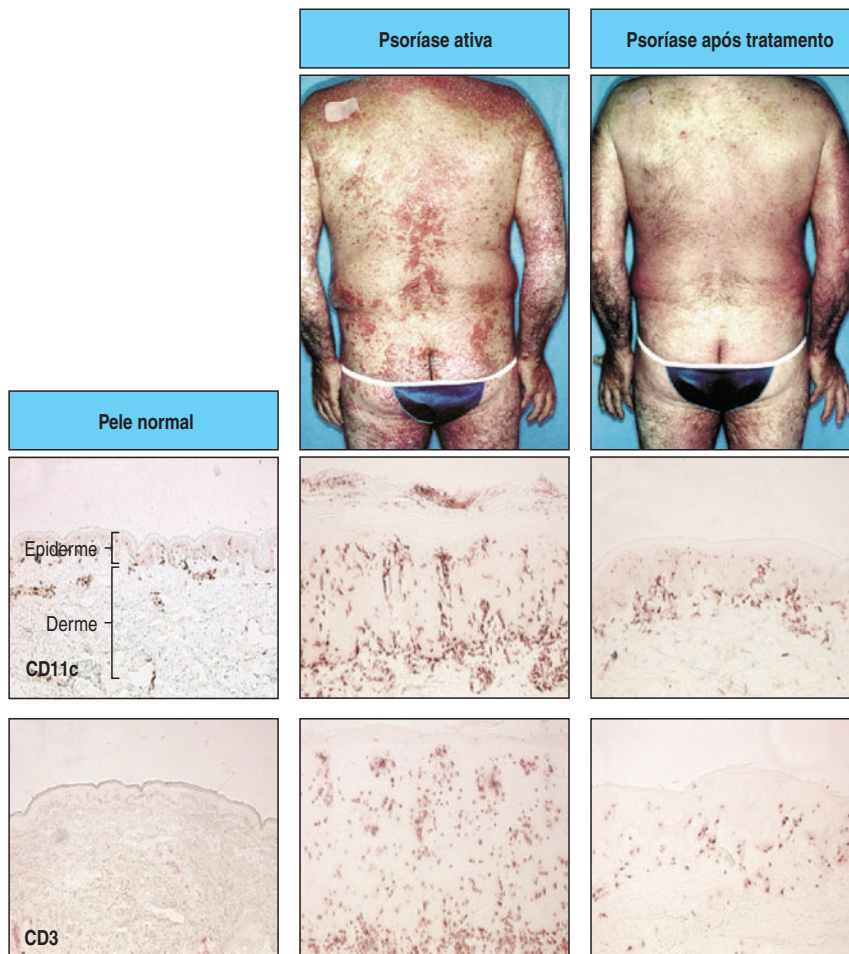


Figura 15.9 O anticorpo anti-CD11a (efalizumab) inibe a migração de células dendríticas e células T para as lesões de psoríase cutânea. Os dois quadros superiores ilustram a excelente resposta clínica verificada em um paciente com psoríase após oito infusões semanais do anticorpo monoclonal efalizumab. Os quadros inferiores mostram biópsias cutâneas de um indivíduo saudável (quadros à esquerda) e um paciente antes (quadros centrais) e após o tratamento com efalizumab (dia 56, quadros à direita). As amostras de pele foram marcadas para células dendríticas CD11c⁺ (linha superior) ou para células T CD3⁺ (linha inferior) com anticorpo conjugado à peroxidase (marrom). Houve uma redução de 41% nas células CD11c⁺ e uma redução de 47% nas células CD3⁺ em um grupo de pacientes tratados com efalizumab. Quadro superior: Papp, K., *et al.*, *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, **45**: 665-674. Quadro inferior: Lowes, M., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005, **102**: 19057-19062.

latórios, esse anticorpo anti-CD3 restaurou a tolerância de células pancreáticas β no modelo murino NOD de diabetes, porém foi ineficiente na prevenção do início da doença. Esta descoberta intrigante poderia sugerir que a tolerização de autoantígenos pode ser apresentada apenas sutilmente no contexto do decorrer de uma inflamação. Outras formas de intervenções imunes, por exemplo, anticorpos anticitocina, são geralmente capazes de suprimir o início da doença, porém não levam à tolerância de longo prazo quando o tratamento é interrompido. O tratamento com o anticorpo anti-CD3 foi associado à indução e expansão de células T reguladoras, e seu efeito poderia ser parcialmente bloqueado pela inibição de TGF- β , que se acredita ser importante para a geração e a função dessas células. Estes achados têm sido transferidos com sucesso para a rotina clínica, e em testes controlados em paciente com diabetes melito tipo I, o anticorpo anti-CD3 reduziu consideravelmente a necessidade de insulina por 18 meses após o tratamento. As células T reguladoras também são induzidas após a terapia anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide, porém somente naqueles pacientes que respondem positivamente à terapia, fazendo surgir a possibilidade de que a indução de células T reguladoras é um mecanismo adicional pelo qual o TNF exerce seus efeitos.

15-12 Um número de fármacos comumente utilizados apresentam propriedades imunomoduladoras

Um número de medicações existentes, como as estatinas e os bloqueadores de angiotensina que são amplamente utilizados na prevenção e no tratamento de

doenças cardiovasculares, também podem modular a resposta imune em animais experimentais. As estatinas, que bloqueiam a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, desse modo reduzindo os níveis de colesterol, também reduzem o nível aumentado da expressão de moléculas do MHC de classe II em algumas doenças autoimunes. Esses efeitos podem ocorrer devido a uma alteração no conteúdo de colesterol de membranas, rompendo, dessa forma, o transporte de lipídios e a sinalização de linfócitos (ver Seção 6-6). Esses fármacos também resultam em um desvio de uma resposta T_H1 mais patogênica a uma resposta T_H2 mais protetora em modelos animais, apesar de essa ocorrência em humanos não estar esclarecida.

Outro agente imunomodulatório em potencial é a vitamina D_3 , que é conhecida como um hormônio essencial para a homeostase óssea e mineral. Como mostrado na Figura 15.10, a vitamina D_3 tem como alvo tanto células dendríticas como células T efectoras, levando à inibição de citocinas T_H1 e um aumento em citocinas T_H2 . Esta vitamina também leva uma expansão nas células T reguladoras, parcialmente pela indução de células dendríticas indutoras de tolerância (ver Seção 10-3). O potencial da vitamina D_3 tem sido demonstrado em uma variedade de modelos animais de autoimunidade, como EAE e diabetes, e em transplantes. O principal problema da vitamina D_3 é que seus efeitos imunomodulatórios são verificados somente em doses que levariam à hipercalcemia e reabsorção óssea em humanos. Existe uma grande procura por análogos estruturais de vitamina D_3 que mantenham os efeitos imunomodulatórios, mas que não causem hipercalcemia.

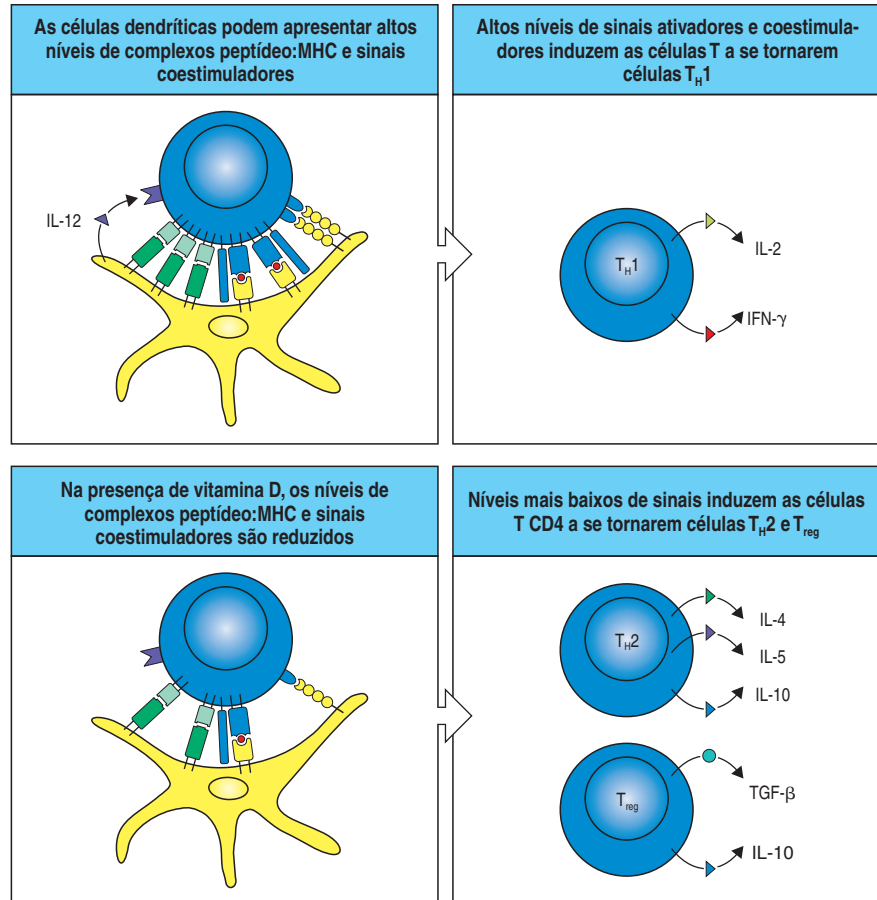


Figura 15.10 Os efeitos imunomodulatórios da vitamina D_3 . A vitamina D_3 inibe a expressão de complexos peptídeo-MHC II e moléculas coestimuladoras na superfície de células apresentadoras de antígeno, como as células dendríticas, reduzindo, assim, a eficiência da apresentação do antígeno. Ela também inibe a produção da citocina IL-12 pelas células dendríticas. Isso resulta em uma modificação na diferenciação de linfócitos T de um fenótipo T_H1 para um T_H2 . A vitamina D_3 também exerce seus efeitos imunomodulatórios diretamente nos linfócitos T inibindo a produção das citocinas T_H1 IL-2 e IFN- γ , estimulando a produção de citocinas T_H2 . A vitamina D_3 também favorece a indução de linfócitos T reguladores (T_{reg}).

15-13 A administração controlada de antígenos pode ser usada para manipular a natureza de uma resposta antígeno-específica

Quando um antígeno-alvo de uma resposta indesejável é identificado, é possível manipular a resposta utilizando-se diretamente o antígeno, em vez de utilizar-se anticorpos ou confiar nos efeitos colaterais discutidos na seção anterior. Isso ocorre porque a maneira pela qual o antígeno é apresentado ao sistema imune afeta a natureza da resposta, e a indução de um tipo de resposta a um antígeno pode inibir uma resposta patogênica para esse mesmo antígeno. Como discutido no Capítulo 13, este princípio tem sido aplicado com sucesso no tratamento de alergias causadas por uma resposta IgE devido a baixas doses do antígeno. Tratamentos repetidos em indivíduos alérgicos com altas doses do alérgeno parecem desviar a resposta alérgica para uma dominada por células T, que favorece a produção de anticorpos IgG e IgA. Esses anticorpos são capazes de dessensibilizar os pacientes por meio da ligação de pequenas quantidades de alérgeno normalmente encontrado e impedindo que este se ligue à IgE.

Existe um considerável interesse no uso de antígenos peptídicos para suprimir respostas patogênicas em doenças autoimunes mediadas por células T. O tipo de resposta de célula T CD4 induzida por um peptídeo depende da maneira pela qual este é apresentado ao sistema imune. Por exemplo, peptídeos administrados oralmente tendem a sensibilizar as células T reguladoras que predominantemente produzem TGF- β , sem ativar células T_H1, ou induzir um grande conjunto de anticorpos sistêmicos. Além disso, experimentos em animais indicam que antígenos orais podem proteger contra a doença autoimune induzida. A EAE em camundongos é induzida pela injeção de proteína básica mielinica (MBP) com adjuvante completo de Freund e assemelha-se à esclerose múltipla, ao passo que a artrite pelo colágeno é similarmente induzida em camundongos por meio da injeção de colágeno tipo II, apresentando características em comum com a artrite reumatoide. A administração oral de MBP ou colágeno tipo II, respectivamente, inibe o desenvolvimento dessas doenças nos animais e possui alguns efeitos benéficos na redução da atividade da doença já estabelecida. Em geral, entretanto, a administração oral do antígeno total em pessoas com esclerose múltipla ou artrite reumatoide tem apresentado efeitos terapêuticos limitados. De modo semelhante, um amplo estudo feito para avaliar se pequenas doses parenterais de insulina em pacientes com alto risco para desenvolver diabetes poderiam retardar o início dessa doença não mostrou efeito protetor.

Outras abordagens para trocar a resposta de célula T autoimune a uma resposta T_H2 menos danosa têm sido mais eficientes em humanos. O fármaco peptídico acetato de glatirâmer é um fármaco aprovado para esclerose múltipla, reduzindo as taxas de reincidência em torno de 30%. Ele assemelha-se à composição de aminoácidos de MBP e induz uma resposta protetora tipo T_H2.

Uma abordagem ainda experimental para a manipulação de respostas antígeno-específicas em animais é a injeção intramuscular de constructos de DNA que codificam o antígeno próprio relevante, levando à sua apresentação por células dendríticas sem a super-regulação de moléculas coestimuladoras. Outra estratégia utiliza ligantes de peptídeos alterados (APLs), nos quais foram realizadas substituições de aminoácidos nas posições de contato do receptor de célula T no peptídeo antigênico. Os APLs podem ser desenhados para atuar como agonistas parciais ou antagonistas, ou mesmo para induzir a diferenciação de células T reguladoras. Contudo, apesar de seu sucesso no melhoramento de EAE em camundongos, os testes desses peptídeos para esclerose múltipla levaram à exacerbação da doença em alguns pacientes, novamente chamando atenção para os problemas em potencial da transferência de modelos animais de autoimunidade para a doença humana (ver Seção 15-8). Reações alérgicas, associadas a uma vigorosa resposta T_H2, ocorreram em alguns pacientes com esclerose múltipla a quem foi administrado APL, que levou ao desenvolvimento de um modelo murino de alergia para possibilitar o surgimento de futuros fármacos a serem testados para esse efeito colateral. Ainda não há evidências que tais abordagens possam ser eficientes na manipulação de respostas imunes já estabelecidas que levem a doenças autoimunes humanas.

Resumo

Os tratamentos existentes para as respostas imunes indesejadas, como reações alérgicas, autoimunidade e rejeição de enxertos, dependem amplamente de três tipos de fármacos, denominados anti-inflamatórios, citotóxicos e imunossupressores. Fármacos anti-inflamatórios, dos quais os mais potentes são os corticoides, são utilizados para os três tipos de respostas. Entretanto, eles possuem um amplo espectro de ação e uma grande variação de efeitos colaterais tóxicos; sua dose precisa ser controlada cuidadosamente. Eles são normalmente utilizados em combinação com fármacos imunossupressores ou citotóxicos. Os fármacos citotóxicos matam todas as células em divisão e, desse modo, previnem a proliferação dos linfócitos, porém suprimem todas as respostas imunes indiscriminadamente e matam outros tipos de células em divisão. Os fármacos imunossupressores atuam interferindo nas vias de sinalização intracelular de células T. Eles são menos tóxicos do que os fármacos citotóxicos, porém também inibem todas as respostas imunes indiscriminadamente. Eles também são muito mais caros do que os fármacos citotóxicos.

Fármacos imunossupressores são os fármacos de escolha no tratamento de pacientes transplantados: eles podem ser utilizados para inibir a resposta imune ao enxerto antes desta estar estabelecida. As respostas autoimunes já estão bem estabelecidas no momento do diagnóstico e, em consequência disso, são mais difíceis de serem inibidas. Elas são, portanto, menos responsivas a fármacos imunossupressores e, por essa razão, são, em geral, controladas com uma combinação de corticosteroides e fármacos citotóxicos. Em experimentos com animais, tentativas têm sido realizadas para direcionar a imunossupressão mais especificamente, por meio do bloqueio da resposta a autoantígenos com o uso de anticorpos ou peptídeos antigênicos, ou por meio do desvio da resposta imune a uma via não-patogênica pela manipulação do ambiente das citocinas ou pela administração oral do antígeno, onde uma resposta imune não-patogênica pode ser induzida. Muitas dessas abordagens para o tratamento estão começando a ser testadas em seres humanos, em alguns casos com muito sucesso. O desenvolvimento e a introdução de antagonistas do TNF- α têm sido um dos triunfos da imunoterapia. Muitos agentes biológicos estão sendo desenvolvidos, e alguns entrarão na prática clínica (Figura 15-11). Todos possuem a desvantagem de terem alto custo de produção e serem complicados de administrar. Um objetivo importante da indústria farmacêutica é produzir fármacos com pequenas moléculas que possuam alvos e efeitos similares àqueles das terapias biológicas atuais.

Utilizando a resposta imune para atacar tumores

O câncer é uma das três principais causas de morte nas nações industrializadas, junto com as doenças infecciosas e as doenças cardiovasculares. À medida que o tratamento das doenças infecciosas e a prevenção da doença cardiovascular continuam a melhorar, e a expectativa média de vida aumenta, o câncer provavelmente irá se tornar a doença fatal mais comum nesses países. Os cânceres são causados pelo crescimento progressivo da progênie de uma única célula transformada. Portanto, para curá-lo, é preciso remover ou destruir todas as células malignas sem matar o paciente. Uma forma atraente de fazer isso seria induzir uma resposta imune contra o tumor, a qual seria capaz de discriminar as células tumorais de suas contrapartes celulares normais, da mesma forma que a vacinação contra um patógeno viral ou bacteriano induz uma resposta imune específica que fornece proteção somente contra o patógeno. Abordagens imunológicas ao tratamento do câncer vêm sendo tentadas por mais de um século, porém somente na década passada que a imunoterapia ao câncer se tem mostrado realmente promissora. Um importante avanço conceitual tem sido a integração de abordagens convencionais como cirurgia ou quimioterapia, as quais reduzem substancialmente o tumor, com imunoterapia.

Agentes terapêuticos usados no tratamento de doenças autoimunes humanas				
Alvo	Agente terapêutico	Doença	Reversão da doença	Desvantagens
Integrinas	Anticorpo monoclonal (mAb) integrina $\alpha 4$ -específico	Esclerose múltipla reincidente (EM) Artrite reumatoide (AR) Doença óssea inflamatória	Redução na taxa de reincidência; retardamento na progressão da doença	Risco aumentado de infecção; encefalopatia multifocal progressiva
Células B	mAb CD20-específico	AR Lúpus eritematoso sistêmico (LES) EM	Melhora na artrite, possivelmente no LES	Risco aumentado de infecção
HMG-coenzima A redutase	Estatinas	EM	Redução na atividade da doença	Hepatotoxicidade; rabdomiólise
Células T	mAb CD3-específico	Diabetes melito tipo I	Uso reduzido de insulina	Risco aumentado de infecção
	Proteína de fusão CTLA4-imunoglobulina	AR Psoríase EM	Melhora na artrite	
Citocinas	mAb TNF-específico e proteína de fusão TNFR solúvel	AR Doença de Crohn Artrite psorítica Espondilite anquilosante	Melhora na incapacidade; reparo de juntas na artrite	Risco aumentado de tuberculose e outras infecções; sutil aumento no risco de linfoma
	Antagonista do receptor IL-1	AR	Melhora a incapacidade	Baixa eficiência
	mAb IL-15-específico	AR	Pode melhorar a incapacidade	Risco aumentado de infecção oportunista
	mAb IL-6 receptor-específico	AR	Atividade reduzida da doença	Risco aumentado de infecção oportunista
	Interferons tipo I	EM reincidente	Redução na taxa de reincidência	Toxicidade no fígado: síndrome semelhante à influenza é comum

Figura 15.11 Novos agentes terapêuticos para a autoimunidade humana. A categoria de agente terapêutico foi codificada por cores de acordo com as vias que esses têm como alvo, identificadas na Figura 15.6.

15-14 O desenvolvimento de tumores transplantáveis em camundongos levou à descoberta de respostas imunes protetoras contra os tumores

A descoberta de que os tumores poderiam ser induzidos em camundongos após o tratamento com carcinógenos químicos ou irradiação, acoplado com o desenvolvimento de linhagens endocruzadas de camundongos, tornou possível realizar os experimentos-chave que levaram à descoberta das respostas imunes aos tumores. Esses tumores podiam ser transplantados entre os camundongos, e o estudo experimental da rejeição tumoral baseia-se geralmente em seu uso. Se esses tumores portam moléculas do MHC estranhas ao camundongo no qual foram transplantados, as células tumorais são facilmente reconhecidas e destruídas pelo sistema imune, um fato que foi explorado para desenvolver as primeiras linhagens congênicas de camundongos em relação ao MHC. Assim, a imunidade específica

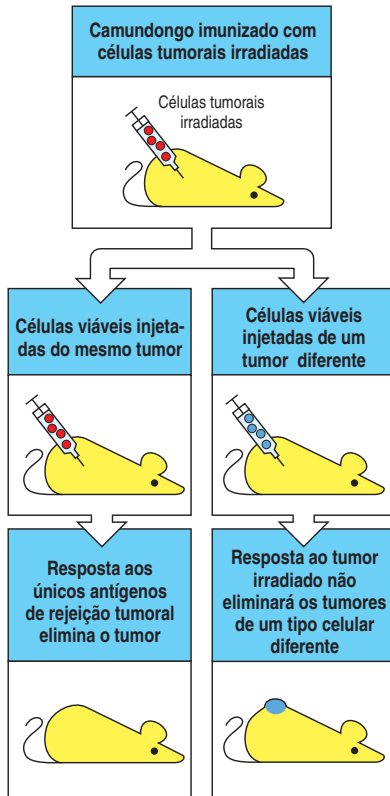


Figura 15.12 Os antígenos de rejeição tumoral são específicos a tumores individuais. Camundongos imunizados com células tumorais irradiadas e desafiados com células viáveis do mesmo tumor podem, em alguns casos, rejeitar uma dose letal de tal tumor (quadros à esquerda). Isso é o resultado de uma resposta imune aos antígenos de rejeição tumoral. Se os camundongos imunizados são desafiados com células viáveis de um tumor diferente, não existe uma proteção e o camundongo morre (quadros à direita).

aos tumores deve ser estudada dentro de linhagens endocruzadas, de modo que o hospedeiro e o tumor possam ser pareados para o tipo de MHC.

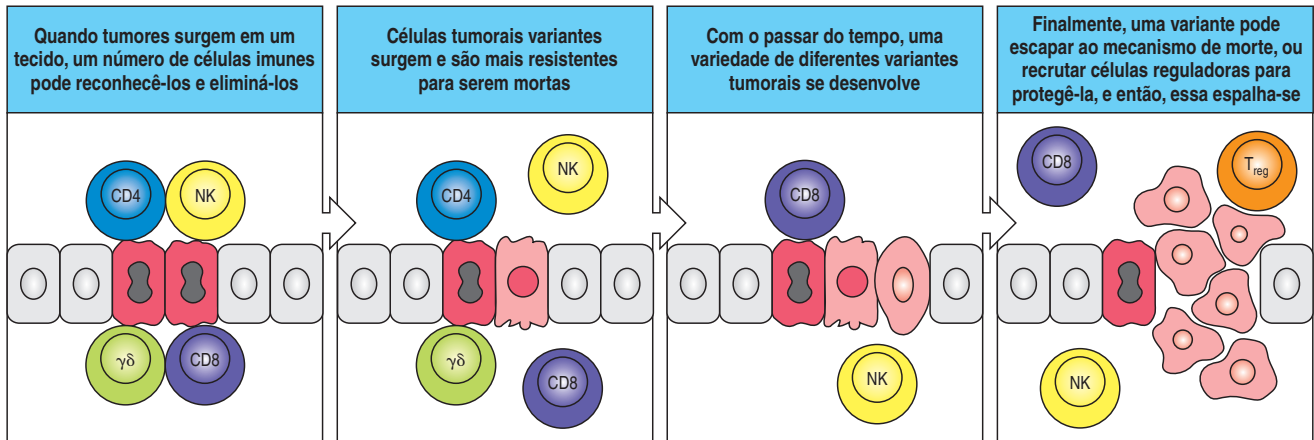
Em camundongos, os tumores transplantáveis exibem um padrão variável de crescimento quando injetados em receptores singênicos. A maioria dos tumores cresce de forma progressiva e eventualmente mata o hospedeiro. Contudo, se os camundongos são injetados com células tumorais irradiadas que não podem crescer, com frequência eles são protegidos contra a injeção subsequente de uma dose normalmente letal de células viáveis do mesmo tumor. Entre os tumores transplantáveis, parece haver um espectro de imunogenicidade: as injeções de células tumorais irradiadas parecem induzir vários graus de imunidade protetora contra uma injeção de células tumorais viáveis em um local distante. Esses efeitos protetores não são observados em camundongos com deficiência de células T, mas podem ser conferidos pela transferência adotiva de células T de camundongos imunes, mostrando a necessidade de células T para mediar todos esses efeitos.

Essas observações indicam que os tumores expressam peptídeos antigênicos que podem tornar-se alvos para uma resposta de células T específica às células tumorais. Os antígenos expressos por tumores murinos experimentalmente induzidos, frequentemente denominados **antígenos de rejeição tumoral (TRAs)**, são, em geral, específicos para um tumor individual. Assim, a imunização com células tumorais irradiadas de um tumor X protege um camundongo singênico da injeção de células vivas do tumor X, mas não de um tumor singênico diferente Y, e vice-versa (Figura 15.12).

15-15 Os tumores podem evitar a rejeição de muitas formas

F. M. Burnet denominou a capacidade do sistema imunológico de detectar e destruir as células tumorais de **"vigilância imune"**. No entanto, tem se tornado claro que a relação entre o sistema imune e o câncer é consideravelmente mais complexa. O conceito de vigilância imune tem sido modificado e atualmente é considerado em três fases. A primeira delas é a "fase de eliminação", a qual é aquela primeiramente denominada vigilância imune e na qual o sistema imune reconhece e destrói células tumorais em potencial (Figura 15.13). Então, segue uma "fase de equilíbrio", que ocorre se a eliminação não é realizada com sucesso e na qual as células tumorais sofrem modificações ou mutações que objetivam a sua sobrevivência, como um resultado da pressão seletiva imposta pelo sistema imune. Esse processo é conhecido como **imunoedição**, pois ele comporá as propriedades das células tumorais que sobrevivem. A fase final é a "fase de escape", que ocorre quando algumas células tumorais acumularam mutações suficientes para enganar as atenções do sistema imune; o tumor é então capaz de crescer desimpedido e de tornar-se clinicamente detectável.

Camundongos com deleções de genes-alvo que removem componentes específicos da imunidade inata e adaptativa têm fornecido as melhores evidências de que a vigilância imune influencia o desenvolvimento de certos tipos de tumores. Por exemplo, camundongos que não possuem perforina, parte do mecanismo de morte das células NK e células T CD8 citotóxicas (ver Seção 8-28) mostraram um aumento na frequência de linfomas – tumores do sistema linfóide. Linhagens de camundongo sem proteínas RAG e STAT-1, e assim deficientes tanto em mecanismos da imunidade adaptativa quanto em alguns mecanismos da imunidade inata, desenvolvem tumores epiteliais de intestino e mama. Camundongos sem linfócitos T que expressam receptores $\gamma:\delta$ apresentam uma suscetibilidade aumentada aos tumores de pele induzidos pela aplicação tópica de carcinógenos, ilustrando um papel das células T $\gamma:\delta$ intraepiteliais (ver Seção 11-10) na sobrevivência e na morte de células epiteliais anormais. Estudos das várias células efetoras do sistema imune têm identificado tanto o IFN- γ como o IFN- α como importantes na eliminação de células tumorais, direta ou indiretamente por meio de



suas ações em outras células. As células T $\gamma\delta$ são a principal fonte de IFN- γ , que pode explicar sua importância na remoção de células cancerosas mencionada anteriormente.

De acordo com a hipótese de imunoeedição, aquelas células tumorais que sobrevivem à fase de equilíbrio adquiriram muitas mutações que preveniram sua eliminação pelo sistema imune. Em um indivíduo imunocompetente, as células não-mutadas estão continuamente sendo removidas pela resposta imune, retardando o crescimento do tumor, porém quando o sistema imune está comprometido, a fase de equilíbrio rapidamente se transfere para a de escape e, assim, nenhuma das células tumorais é removida. Um excelente exemplo clínico para embasar a presença da fase de equilíbrio é a ocorrência de câncer em receptores de órgãos transplantados. Um estudo relatou o desenvolvimento de melanoma entre 1 a 2 anos após transplante em dois pacientes que receberam rins do mesmo doador, uma paciente que teve melanoma maligno, tratada com sucesso na época, 16 anos antes de sua morte. Presume-se que as células do melanoma, que são conhecidas por se espalharem facilmente a outros órgãos, estavam presentes nos rins dessa paciente, porém estavam em uma fase de equilíbrio com o sistema imune. Assim, as células do melanoma não foram completamente eliminadas pelo sistema imune; um sistema imune competente, entretanto, mantém o número de células sob vigilância. Em virtude dos sistemas imunes dos receptores estarem imunossuprimidos, ocorreu a rápida divisão das células do melanoma e estas, então, espalharam-se para outras partes do corpo.

Entretanto, a maioria dos tumores espontâneos comuns não é tão usual em indivíduos imunodeficientes e não parece estar sujeita à vigilância imune. Os principais tipos tumorais que ocorrem com frequência aumentada em camundongos ou pessoas imunodeficientes são aqueles associados a vírus; a vigilância imune parece ser crucial para o controle dos tumores associados a vírus, e, além disso, a imunoterapia tumoral é geralmente mais eficiente para tumores induzidos por vírus.

Não surpreende que os tumores originados de forma espontânea raramente sejam rejeitados pelas células T, pois, em geral, eles provavelmente não possuem peptídeos antigênicos distintos ou não possuem moléculas de adesão ou coestimuladoras necessárias para desencadear uma resposta primária das células T (Figura 15.14, primeiro quadro). Mesmo os tumores que expressam antígenos tumorais específicos podem ser tratados como “próprios” se não causam inflamação. Se os antígenos forem capturados por células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas imaturas, e forem apresentados aos linfócitos T na ausência de sinais coestimuladores, isso resultará em anergia ou deleção das células T (ver Seção 7-26).

Figura 15.13 As células malignas podem ser controladas por vigilância imune. Alguns tipos de células tumorais são reconhecidos por uma variedade de células do sistema imune, as quais podem eliminá-los. Se as células tumorais não são completamente eliminadas, surgem variantes que finalmente escapam do sistema imune e proliferam para formar um tumor.

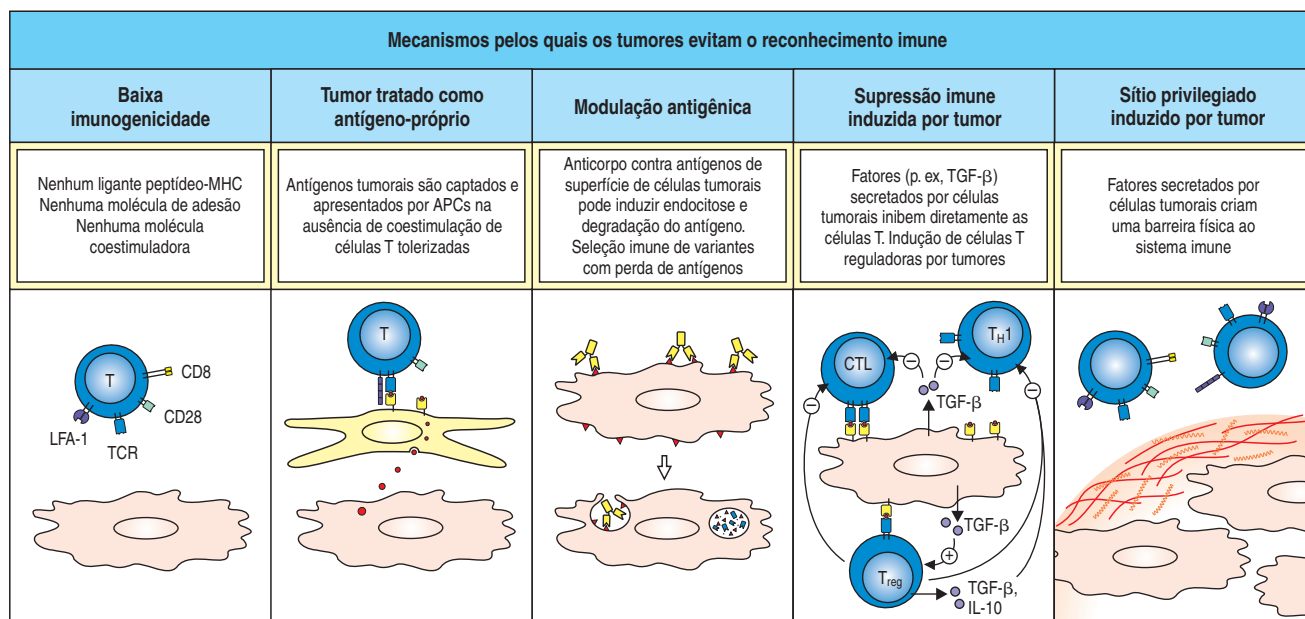


Figura 15.14 Os tumores podem escapar do reconhecimento imune de diversas formas. Primeiro quadro: os tumores podem ter baixa imunogenicidade. Alguns tumores não têm peptídeos de proteínas novas que possam ser apresentados pelas moléculas do MHC, e, assim, parecem normais para o sistema imune. Outros perdem uma ou mais moléculas do MHC, e a maioria não expressa as proteínas coestimuladoras necessárias para ativar as células T virgens. Segundo quadro: os antígenos tumorais apresentados na ausência de sinais coestimuladores fazem com que as células T se tornem tolerantes a estes. Terceiro quadro: os tumores podem inicialmente expressar antígenos aos quais o sistema imune responde, mas os perdem devido à internalização induzida por anticorpos ou por variação antigênica.

O processo de instabilidade genética que leva à mudança antigênica é agora considerado como parte de uma fase de equilíbrio, que pode levar à expansão do tumor quando o sistema imune perde a corrida e não é mais capaz de se adaptar. Quando um tumor é atacado por células que respondem a um dado antígeno, qualquer tumor que não expressar esse antígeno terá uma vantagem seletiva. Quarto quadro: tumores frequentemente produzem substâncias com TGF- β , que inibem a resposta imune diretamente ou que podem recrutar células T reguladoras que podem por si secretar citocinas imunossupressoras. Quinto quadro: células tumorais podem secretar moléculas como o colágeno que forma barreira física ao redor do tumor, evitando o acesso de linfócitos. APC, célula apresentadora de antígeno.

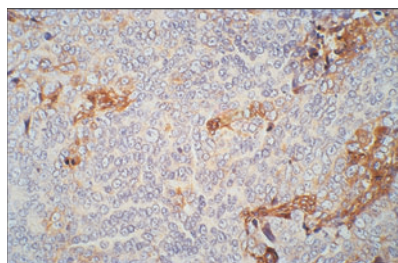


Figura 15.15 Perda da expressão de MHC de classe I em um carcinoma prostático. Alguns tumores podem escapar da vigilância imune por meio da perda da expressão de moléculas do MHC de classe I, evitando seu reconhecimento pelas células T CD8. Uma secção de um câncer de próstata humano que foi marcado com um anticorpo conjugado à peroxidase contra moléculas de HLA de classe I é mostrado. A coloração marrom correlacionada à expressão do HLA de classe I é restrita aos linfócitos infiltrantes e a células do estroma tecidual. As células tumorais que ocupam a maioria dessa secção não mostram coloração. (Fotografia, cortesia de G. Stamp.)

Durante a fase de equilíbrio, existem numerosos mecanismos pelos quais os tumores podem evitar o estímulo de uma resposta imune ou evadir quando esta ocorre (ver Figura 15.14). Os tumores tendem a ser geneticamente instáveis e podem perder seus antígenos por mutação; na presença de uma resposta imune, os mutantes perderiam seus antígenos e seriam selecionados para escapar da resposta imune. Alguns tumores, como os cânceres de colo e cervical, perdem a expressão de uma determinada molécula do MHC de classe I (Figura 15.15), talvez por meio da imunosseleção por células T específicas para um peptídeo apresentado pela molécula do MHC de classe I. Em estudos experimentais, quando um tumor perde a expressão de todas as moléculas do MHC de classe I, não pode mais ser reconhecido pelas células T citotóxicas, embora possa tornar-se suscetível às células NK (Figura 15.16). Todavia, os tumores que perdem somente uma molécula do MHC de classe I podem ser capazes de evitar o reconhecimento pelas células T CD8 citotóxicas específicas, permanecendo resistentes às células NK, conferindo-lhes uma vantagem seletiva *in vivo*.

Outra forma pela qual os tumores podem escapar do ataque imune é por meio do recrutamento de efeitos supressores de células T reguladoras. As células T_{reg} CD4 CD25 têm sido encontradas em uma variedade de cânceres e podem ser expandidas especificamente em resposta a antígenos tumorais. Em modelos murinos de câncer, a remoção de células T reguladoras aumenta a resistência ao câncer, ao passo que sua transferência a um receptor T_{reg}-negativo permite que o câncer se desenvolva. A expansão de células T_{reg} CD4 CD25 também pode ser a razão para a relativa baixa eficiência de tratamento com IL-2 em melanomas. Apesar de aprovada para uso clínico, IL-2 leva a uma resposta benéfica a longo prazo em relativamente poucos pacientes. Além disso, uma possível terapia adicional teria de depletar ou inativar as células T reguladoras junto à administração de IL-2.

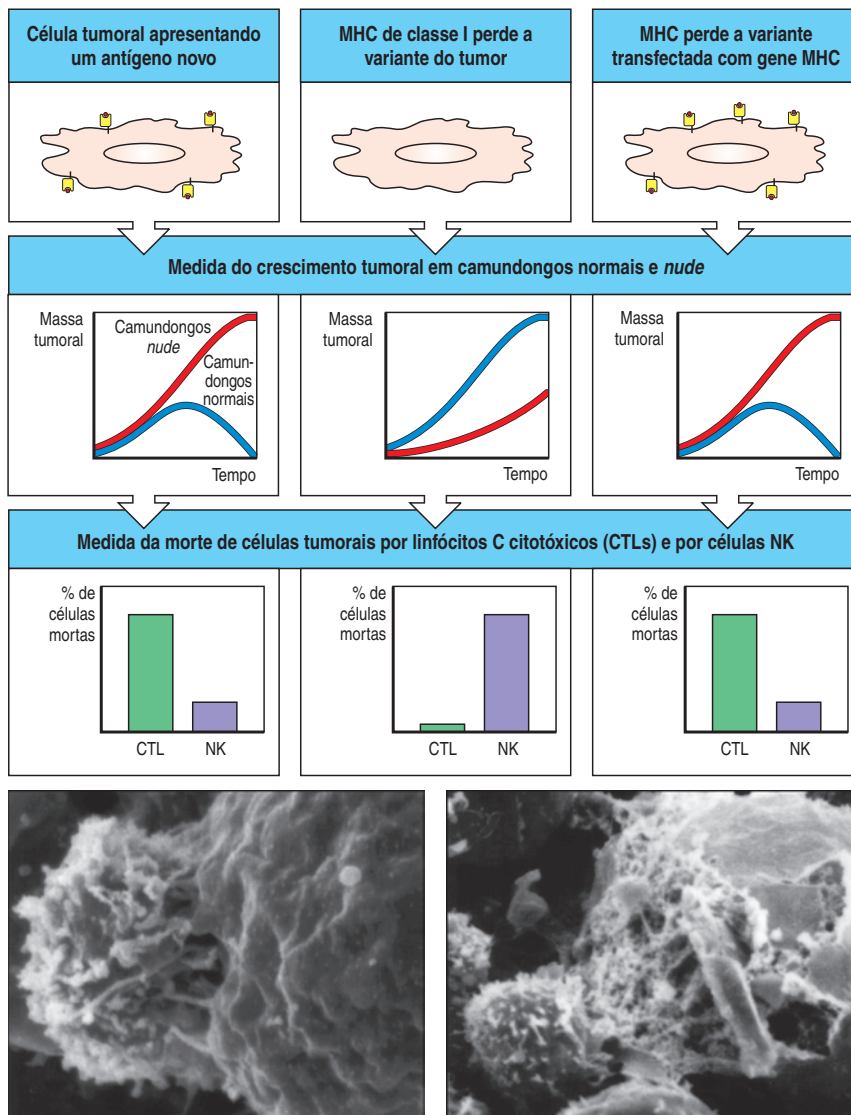


Figura 15.16 Os tumores que perdem a expressão de todas as moléculas do MHC de classe I, como mecanismo de escape da vigilância imune, são mais suscetíveis à morte pelas células NK (matadoras naturais, *natural killer*). A regressão dos tumores transplantados é devida em grande parte à ação dos linfócitos T citotóxicos (CTLs), que reconhecem os peptídeos novos ligados aos antígenos do MHC de classe I na superfície da célula (quadros à esquerda). As células NK têm receptores inibidores que se ligam às moléculas do MHC de classe I, de modo que variantes do tumor com baixos níveis de MHC de classe I, embora menos sensíveis às células T CD8 citotóxicas, tornam-se suscetíveis às células NK (quadros centrais). Embora os camundongos *nude* não possuam células T, eles apresentam níveis de células NK acima do normal, e, assim, os tumores sensíveis às células NK não crescem tão bem nesses animais quanto nos animais normais. A transfecção com genes MHC de classe I pode restaurar tanto a resistência às células NK quanto a suscetibilidade às células T CD8 citotóxicas (quadros à direita). Os quadros inferiores mostram micrografias eletrônicas de células NK atacando células leucêmicas. À esquerda: logo após ligar-se à célula-alvo, a célula NK lança numerosas extensões de microvilos e estabelece uma ampla zona de contato com a célula leucêmica. Nas duas fotografias, NK é a célula menor, à esquerda. À direita: 60 minutos após a mistura, podem-se observar longos processos microvilosos estendendo-se da célula NK (embaixo, à esquerda) até a célula leucêmica; a membrana plasmática está enrolada e fragmentada. (Fotografias cortesia de J. C. Hiserodt.)

Muitos tumores escapam de uma resposta imune por meio da produção de citocinas imunossupressoras. O TGF- β foi identificado pela primeira vez no sobrenadante de uma cultura de tumor (daí o seu nome fator de crescimento transformante β) e, como vimos, ele tende a suprimir as respostas das células T inflamatórias e a imunidade celular, as quais são necessárias para controlar o crescimento tumoral. De maneira interessante, o TGF- β também tem-se mostrado a induzir o desenvolvimento de células T reguladoras. Vários tumores de diferentes tecidos, como o melanoma, o carcinoma de ovário e o linfoma de células B, demonstraram produzir a citocina imunossupressora IL-10, que pode reduzir o desenvolvimento e a atividade das células dendríticas, assim como inibir diretamente a ativação das células T.

Outro tipo de escape do sistema imune é a criação, por alguns tumores, de seus próprios sítios imunológicos privilegiados (ver Seção 14-5). Tais tumores crescem em nódulos rodeados por barreiras físicas, como o colágeno e a fibrina. Esses tumores podem ser invisíveis para o sistema imune, o qual ignora a sua existência, e, assim, eles podem crescer dessa maneira até que a massa tumoral seja muito grande para ser controlada, mesmo se as barreiras físicas forem destruídas, ou ocorrer inflamação. Assim, existem muitas maneiras diferentes pelas quais os tumores evitam o reconhecimento e a destruição pelo sistema imune.

Figura 15.17 Proteínas seletivamente expressas em tumores humanos são candidatas a antígenos de rejeição tumoral. As moléculas listadas aqui têm sido reconhecidas por linfócitos T citotóxicos de pacientes com o tipo de tumor listado.

Antígenos de rejeição tumoral em potencial têm uma variedade de origens			
Classe de antígeno	Antígeno	Natureza do antígeno	Tipo de tumor
Oncogene tumor-específico mutado ou supressor de tumor	Quinase 4 ciclina-dependente	Regulador do ciclo celular	Melanoma
	β -catenina	Transmissão em via de transdução de sinal	Melanoma
	Caspase-8	Regulador de apoptose	Carcinoma de célula escamosa
	Ig de superfície/diotipo	Anticorpo específico após rearranjos gênicos em clones de célula β	Linfoma
Célula germinativa	MAGE-1 MAGE-3	Proteínas testiculares normais	Melanoma Mama Glioma
Diferenciação	Tirosinase	Enzima na via de síntese da melanina	Melanoma
Expressão gênica anormal	HER-2/neu	Receptor de tirosina quinase	Mama Ovário
	Tumor de Wilms	Fator de transcrição	Leucemia
Modificação pós-traducional anormal	MUC-1	Mucina subglicosilada	Mama Pâncreas
Modificação pós-transcricional anormal	GP100 TRP2	Retenção de introns no mRNA	Melanoma
Proteína oncoviral	Proteínas HPV tipo 16, E6 e E7	Produtos gênicos de transformação viral	Carcinoma cervical

15-16 Os linfócitos T podem reconhecer antígenos específicos em tumores humanos, e a transferência adotiva de células T está sendo testada em pacientes com câncer

Os antígenos de rejeição tumoral reconhecidos pelo sistema imune são peptídeos das proteínas das células tumorais que são apresentados às células T pelas moléculas do MHC (ver Seção 15-14). Esses peptídeos podem tornar-se os alvos de uma resposta de células T específica para o tumor, mesmo que possam estar presentes em células normais. Por exemplo, estratégias para induzir imunidade aos antígenos relevantes em pacientes com melanoma podem induzir vitiligo, uma destruição autoimune de células pigmentadas na pele saudável. Diversas categorias de antígenos de rejeição tumoral podem ser distinguidas, e exemplos são mostrados na Figura 15.17. A primeira categoria consiste em antígenos que são estritamente específicos do tumor. Esses antígenos são o resultado de mutações pontuais ou rearranjos gênicos, os quais aparecem frequentemente como parte do processo de oncogênese. As mutações pontuais podem despertar uma resposta de células T tanto por meio da ligação *de novo* de um peptídeo às moléculas do MHC de classe I como pela criação de um novo epítipo para as células T pela mo-

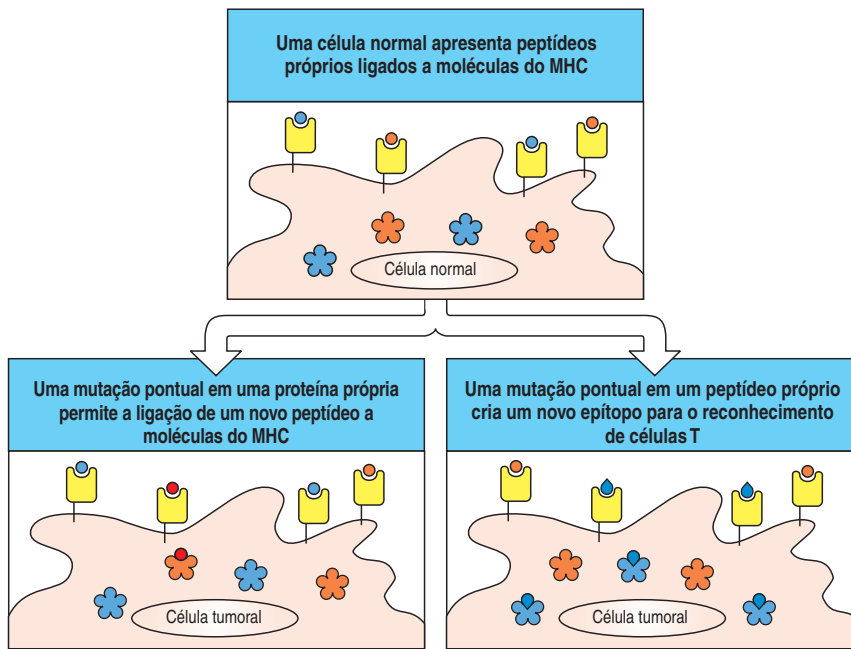


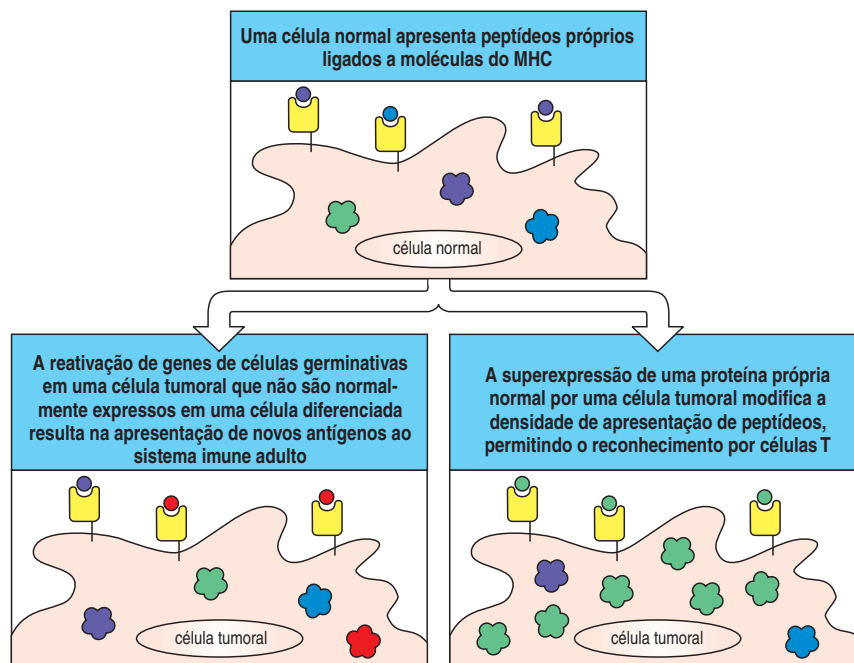
Figura 15.18 Antígenos de rejeição tumoral podem surgir por meio de mutações pontuais em proteínas próprias, que ocorrem durante o processo de oncogênese. Em alguns casos, uma mutação pontual em uma proteína própria pode permitir que um novo peptídeo se associe a moléculas do MHC de classe I (quadro inferior, à esquerda). Em outros casos, uma mutação pontual que ocorre dentro de um peptídeo próprio que pode, por si mesmo, ligar-se a proteínas MHC causa a expressão de um novo epítipo para a ligação de célula T (quadro inferior, à direita). Em ambos os casos, esses peptídeos mutados não terão induzido tolerância por deleção clonal de células T em desenvolvimento e podem ser reconhecidos por células T maduras.

dificação de um peptídeo que já se liga às moléculas de classe I (Figura 15.18). Estes peptídeos mutantes podem, entretanto, associar-se pobremente a moléculas do MHC ou não serem apropriadamente processados, tornando-se, assim, menos capazes de estimular uma resposta eficiente. Uma classe especial de antígeno tumor-específico no caso dos tumores de células B e T, que são derivados de um único clone de linfócitos, são sequências idiotípicas únicas (ver Apêndice I, Seção A-10) ao antígeno expresso pelo clone.

A segunda categoria compreende proteínas codificadas por genes que são normalmente expressos apenas nas células germinativas masculinas, as quais não expressam moléculas do MHC e, dessa forma, não apresentam peptídeos dessas moléculas para os linfócitos T. As células tumorais apresentam várias anormalidades na expressão gênica, incluindo a ativação de genes que codificam proteínas de linhagem germinativa, como os antígenos MAGE em melanomas (ver Figura 15.17). Os peptídeos derivados dessas células podem ser apresentados às células T por moléculas do MHC de classe I; essas proteínas de linhagem germinativa são, portanto, específicas de tumor na sua expressão como antígenos (Figura 15.19).

A terceira categoria de antígenos de rejeição tumoral consiste em antígenos de diferenciação codificados por genes expressos apenas em certos tipos de tecidos. Os melhores exemplos destes são os antígenos de diferenciação expressos em melanócitos e células de melanoma; vários desses antígenos são proteínas envolvidas nas vias de produção do pigmento preto, a melanina. A quarta categoria compreende antígenos que são fortemente expressos nas células tumorais em comparação às suas contrapartes normais (ver Figura 15.19). Um exemplo é o antígeno HER-2/neu (também conhecido por c-Erb-2), que é um receptor de tirosina quinase homólogo ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Esse receptor é superexpresso em muitos adenocarcinomas, incluindo os cânceres de ovário e de mama, os quais apresentam um prognóstico ruim. Os linfócitos T citotóxicos CD8 restritos ao MHC de classe I vêm sendo encontrados infiltrando tumores sólidos que superexpressam HER-2/neu, mas não são capazes de destruir tais tumores *in vivo*. A quinta categoria de antígenos de rejeição tumoral inclui as moléculas que apresentam modificações pós-traducionais anormais. Um exemplo é a mucina fracamente glicosilada, MUC-1, que é expressa por diversos tumores, incluindo os cânceres de mama e pancreático. A sexta categoria consiste em proteínas novas que são geradas quando um ou mais íntrons são retidos no mRNA, o que ocorre no melanoma. As proteínas codificadas

Figura 15.19 Antígenos de rejeição tumoral são peptídeos de proteínas celulares apresentados a moléculas do MHC de classe I próprias. Esta figura mostra duas maneiras nas quais os antígenos de rejeição tumoral podem surgir de proteínas não-mutadas. Em alguns casos, as proteínas que são normalmente expressas somente em tecidos celulares germinativos masculinos são reexpressas pelas células tumorais (quadro inferior, à esquerda). Como essas proteínas são expressas, em geral, apenas durante o desenvolvimento de células germinativas e em células que não possuem antígenos MHC, as células T não são tolerantes para estes antígenos próprios e podem responder a elas como se fossem proteínas estranhas. Em outros tumores, a superexpressão de uma proteína própria aumenta a densidade de apresentação de um peptídeo próprio normal em células tumorais (quadro inferior, à direita). Tais peptídeos são, então, apresentados em níveis suficientemente altos para serem reconhecidos por células T de baixa avididade. Este frequentemente é o caso da mesma célula germinativa ou de proteínas próprias sendo superexpressas em muitos tumores de uma determinada origem tecidual, originando os antígenos de rejeição tumoral compartilhados.



por oncogenes virais compreendem a sexta categoria de antígenos de rejeição tumoral. Essas proteínas oncovirais podem ter um papel crucial no processo oncogênico, e, em virtude de serem estranhas, elas podem induzir uma resposta de células T. Exemplos de tais proteínas são as proteínas do papiloma vírus humano tipo 16, E6 e E7, as quais são expressas no carcinoma cervical (ver Seção 15-18).

Embora cada uma dessas categorias de antígenos de rejeição tumoral possa induzir uma resposta antitumoral *in vitro* e *in vivo*, raramente essa resposta poderá eliminar espontaneamente um tumor estabelecido. Para tratar o câncer mais efetivamente, a imunoterapia tem o objetivo de aumentar tais respostas. A remissão espontânea, ocasionalmente observada nos casos de melanoma maligno e carcinoma renal, mesmo na doença avançada, oferece esperança de que esse objetivo possa ser alcançado.

No melanoma, foram descobertos antígenos tumorais específicos por meio do cultivo de células tumorais irradiadas com linfócitos autólogos, uma reação conhecida como cultura mista de células tumorais e linfócitos. Nessas culturas, puderam ser identificados linfócitos T citotóxicos que matriam, de modo restrito ao MHC, as células tumorais portando o antígeno relevante específico do tumor. Os melanomas têm sido estudados em detalhe utilizando-se essa abordagem. As células T citotóxicas reativas contra os peptídeos do melanoma têm sido clonadas e usadas para caracterizar os melanomas pelo arranjo de antígenos tumorais específicos exibidos. Esses estudos produziram três achados importantes. O primeiro é que os melanomas portam no mínimo cinco antígenos diferentes que podem ser reconhecidos pelos linfócitos T citotóxicos. O segundo é que os linfócitos T citotóxicos reativos contra os antígenos do melanoma não são expandidos *in vivo*, sugerindo que esses antígenos não são imunogênicos *in vivo*. O terceiro é que a expressão desses antígenos pode ser selecionada contra, *in vitro* e possivelmente também *in vivo*, pela presença de células T citotóxicas específicas. Essas descobertas oferecem esperança à imunoterapia tumoral, com uma indicação de que, naturalmente, esses antígenos não são fortemente imunogênicos e também com um alerta sobre a possibilidade de selecionar, *in vivo*, células tumorais que possam escapar do reconhecimento e da morte por células T citotóxicas.

Consistente com esses achados, as células T específicas para melanoma podem ser propagadas a partir de linfócitos do sangue periférico, de linfócitos infiltrados no tumor ou da drenagem de linfonodos de pacientes nos quais o melanoma está

crescendo. Curiosamente, nenhum dos peptídeos reconhecidos por essas células T deriva dos proto-oncogenes mutantes ou genes supressores tumorais que provavelmente são responsáveis pela transformação inicial da célula em uma célula cancerígena, embora alguns sejam produtos de outros genes mutantes. O restante deriva de proteínas normais, mas são apresentadas nas células tumorais em níveis detectáveis pelas células T em um primeiro momento. Por exemplo, os antígenos da família MAGE não são expressos em nenhum tecido adulto normal, com exceção do testículo, que é um sítio imunologicamente privilegiado (ver Figura 15.17). Eles provavelmente representam antígenos que surgem precocemente no desenvolvimento, reexpressos no processo de tumorigênese. Somente uma minoria de pacientes com melanoma possui células T reativas contra os antígenos MAGE, indicando que esses antígenos não são expressos ou não são imunogênicos na maioria dos casos.

Os antígenos de melanoma mais comuns são peptídeos da enzima tirosinase ou de três outras proteínas – gp100, MART1 e gp75. Estes são antígenos de diferenciação específicos para a linhagem de melanócitos da qual se originam os melanomas. É provável que a expressão excessiva desses antígenos nas células tumorais leve a uma densidade anormalmente elevada de complexo peptídeo específico:MHC e isso os torne imunogênicos. Embora, na maioria dos casos, os antígenos de rejeição tumoral sejam apresentados como peptídeos complexados com moléculas do MHC de classe I, a tirosinase demonstrou estimular respostas de células T CD4 em alguns pacientes com melanoma, por meio de sua ingestão e apresentação por células que expressam moléculas do MHC de classe II. É importante salientar que tanto células T CD4 quanto CD8 são provavelmente importantes no controle imunológico dos tumores. As células T CD8 podem matar as células tumorais diretamente, ao passo que as células T CD4 desempenham um papel na ativação das células T CD8 citotóxicas e no estabelecimento de memória. As células T CD4 também podem matar as células tumorais por meio de citocinas que elas secretam, como o TNF- α .

Além dos antígenos tumorais humanos que demonstraram induzir respostas nas células T citotóxicas (ver Figura 15.17), existem muitos outros antígenos de rejeição tumoral candidatos que foram identificados por estudos da base molecular do desenvolvimento do câncer. Esses incluem os produtos dos oncogenes celulares mutados ou supressores tumorais, como o Ras e o p53, e também as proteínas de fusão, como a Bcr-Abl tirosina quinase, que resulta da translocação cromossômica (t9:22) encontrada na leucemia mieloide crônica (CML). É intrigante que, em cada um desses casos, nenhuma resposta de células T citotóxicas específica foi identificada quando os linfócitos dos pacientes foram cultivados com células tumorais portando esses antígenos mutados.

Quando presente em células de CML, a molécula de HLA de classe I, HLA-A*0301, pode apresentar um peptídeo derivado do sítio de fusão entre Bcr e Abl. Esse peptídeo foi detectado com o uso de uma potente técnica conhecida como imunogenética “reversa”, na qual os peptídeos eluídos de fendas de variantes polimórficas da molécula do MHC são recuperados e sequenciados utilizando-se espectrometria de massa altamente sensível, permitindo que sequências peptídicas ligadas espontaneamente ao MHC sejam identificadas. Essa técnica tem sido utilizada para detectar peptídeos ligados ao HLA de outros antígenos tumorais, por exemplo, peptídeos derivados de antígenos tumorais de melanomas MART1 e gp100. Ela também tem sido utilizada para identificar sequências de peptídeos candidatos à vacinação contra doenças infecciosas.

No caso da proteína de fusão Bcr-Abl, as células T específicas para esse peptídeo antigênico podem ser identificadas no sangue periférico de pacientes com CML por meio do emprego de ligantes específicos, tetrâmeros de HLA-A*0301, portadores do peptídeo fusionado (ver Apêndice I, Seção A-28). Os linfócitos T citotóxicos específicos para esse e outros antígenos tumorais podem ser selecionados *in vitro* utilizando-se peptídeos derivados tanto de sequências mutadas quanto da fusão de sequências dessas proteínas oncogênicas; essas células T citotóxicas são capazes de reconhecer e matar células tumorais.

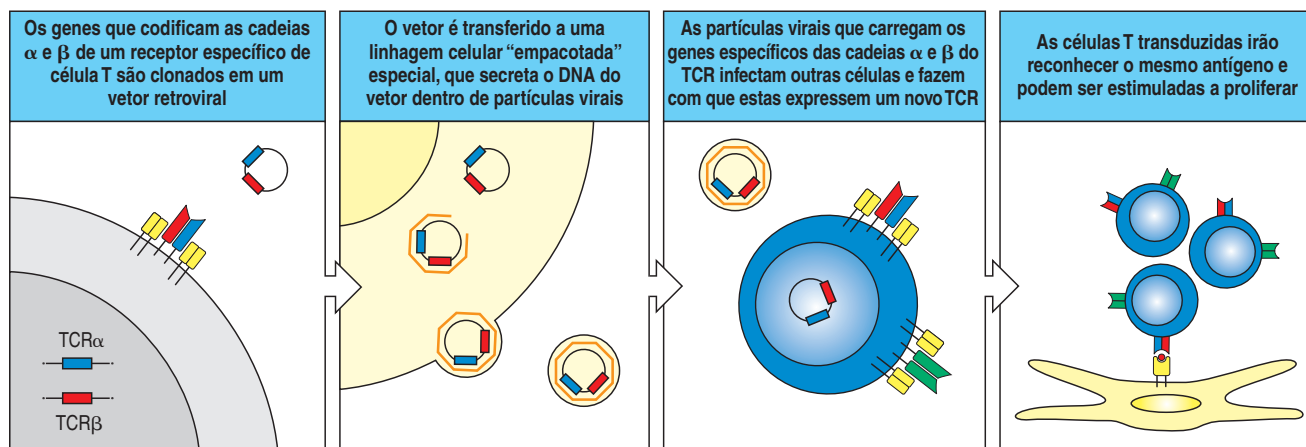


Figura 15.20 Transferência retroviral de genes de receptores de célula T. Constructos de DNA retroviral são transfectados em células empacotadas para a produção de partículas virais. Linfócitos sanguíneos periféricos são policlonalmente ativados, utilizando-se anticorpos anti-CD3 ou partículas ligadas com anticorpos anti-CD3/CD28. Dois dias após a ativação, os linfócitos são expostos a partículas virais, e cinco dias após a ativação, a expressão do receptor de célula T pode ser demonstrada por análise de FACS. A estimulação antigênica *in vitro* ou *in vivo* leva à expansão de células que expressam o receptor de célula T introduzido.

Após tratamento e transplante de medula óssea para tratar a CML, os linfócitos maduros da medula óssea do doador administrados no paciente podem ajudar a eliminar qualquer tumor residual. Essa técnica é conhecida como infusão de linfócitos doadores (DLI). Até o momento, ainda não está claro se a extensão da resposta clínica deve-se ao efeito enxerto-*versus*-hospedeiro, no qual o linfócito do doador responde a aloantígenos expressos nas células leucêmicas, ou se uma resposta antileucêmica específica é importante (ver Seção 14-35). É encorajador que se possa separar linfócitos *in vitro* que medeiam tanto a resposta enxerto-*versus*-hospedeiro quanto o efeito enxerto-*versus*-leucemia. A capacidade de instruir as células do doador contra peptídeos específicos da leucemia oferece a perspectiva de aumentar o efeito antileucêmico enquanto se minimiza o risco de doença enxerto-*versus*-hospedeiro.

Existe uma boa razão para se acreditar que a imunoterapia de células T contra antígenos tumorais é uma abordagem clínica possível. A terapia adotiva de células T envolve a expansão *ex vivo* de células T específicas do tumor a números grandes e a infusão destas nos pacientes. As células são expandidas *in vitro* por meio da cultura com IL-2, anticorpos anti-CD3 e células apresentadoras de antígenos alogênicas, que fornecem um sinal coestimulador. A terapia adotiva de células T é mais eficiente se o paciente está imunossuprimido antes do tratamento, e seus efeitos são reforçados pela administração sistêmica de IL-2. As células T direcionadas em malignidades que expressam antígenos do vírus Epstein-Barr (EBV) também podem ser expandidas de uma maneira antígeno-específica por meio da utilização de linhagens de células B linfoblastoides do paciente transformadas com EBV. Outra abordagem que tem despertado muito interesse é a transferência de genes de receptores de células T tumor-específicos por meio de vetores retrovirais nas células T de pacientes antes da reinfusão. Isso pode causar efeitos de longo prazo como o resultado da capacidade das células T em se tornarem células de memória, e não há qualquer requerimento para histocompatibilidade quando as células transfundidas são derivadas do paciente (Figura 15.20).

15-17 Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais, isolados ou ligados a toxinas, podem controlar o crescimento do tumor

O advento dos anticorpos monoclonais sugeriu a possibilidade de detectar e destruir tumores produzindo anticorpos contra os antígenos tumorais específicos (Figura 15.21). Isso depende de se encontrar um antígeno tumoral específico que seja uma molécula da superfície celular. Algumas das moléculas de superfície celular usadas em experimentos clínicos são mostradas na Figura 15.22, e alguns desses tratamentos têm sido licenciados para terapia. Alguns resultados preliminares notáveis foram relatados recentemente no tratamento do câncer de mama

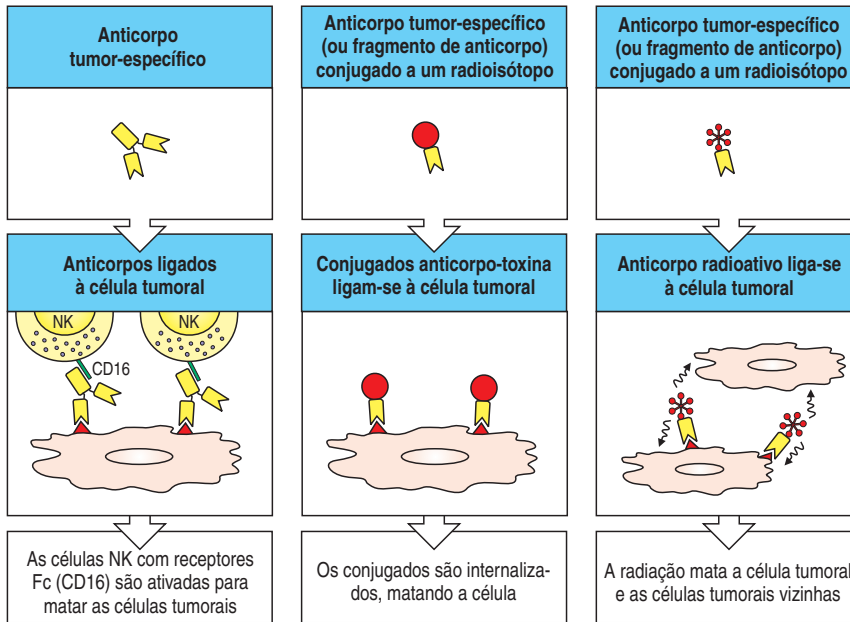


Figura 15.21 Anticorpos monoclonais que reconhecem antígenos tumor-específicos podem ser utilizados para eliminar tumores. Anticorpos tumor-específicos dos isotipos corretos podem lisar as células tumorais por meio do recrutamento de células efectoras, como as células NK, ativando as células NK via seus receptores Fc (quadros à esquerda). Outra estratégia envolve a união de um anticorpo a uma toxina potente (quadros centrais). Quando um anticorpo se liga à célula tumoral e é endocitado, a toxina é liberada do anticorpo e pode matar a célula tumoral. Se o anticorpo é acoplado a um radioisótopo (quadros à direita), a ligação do anticorpo à célula tumoral liberará radiação suficiente para matar a célula tumoral. Além disso, as células tumorais vizinhas podem receber uma dose letal de radiação, mesmo que não estejam ligadas ao anticorpo. Fragmentos de anticorpos têm sido utilizados para substituir anticorpos inteiros na combinação com toxinas ou radioisótopos.

com um anticorpo monoclonal humanizado conhecido como trastuzumab (Herceptina), que tem como alvo o receptor HER-2/neu, o qual está superexpresso em cerca de um quarto das pacientes com câncer de mama. Como já discutimos na Seção 15-16, essa superexpressão resulta na indução de uma resposta de célula T antitumoral, embora o HER-2/neu também esteja associado a um péssimo prognóstico. Acredita-se que a Herceptina atue bloqueando a interação entre o receptor e seu ligante natural e pela regulação negativa do nível de expressão do receptor. Os efeitos desse anticorpo podem ser amplificados quando combinados com quimioterapia convencional. Um segundo anticorpo monoclonal que tem mostrado excelentes resultados no tratamento de linfoma de célula B não-Hodgkin é o anticorpo anti-CD20 rituximab, que desencadeia apoptose quando o CD20 se liga a células B (ver Seção 15-9).

Origem do tecido tumoral	Tipo de antígeno	Antígeno	Tipo de tumor
Linfoma/leucemia	Antígeno de diferenciação	CD5 Idiotipo CD52 (CAMPATH-1)	Linfoma de célula T Linfoma de célula B Linfoma de célula T e B/ leucemia
	Receptor de sinalização de célula B	CD20	Linfoma não-Hodgkin de célula B
Tumores sólidos	Antígenos de superfície, Glicoproteína	CEA, mucina-1	Tumores epiteliais (mama, colo, pulmão)
	Carboidrato	Lewis ^x CA-125	Tumores epiteliais Carcinoma de ovário
	Receptores do fator de crescimento	Receptor do fator de crescimento epidérmico HER-2/neu Receptor IL-2 Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Tumores de pulmão, mama, cabeça e pescoço Tumores de mama, ovário Tumores de células T e B Câncer de colo Pulmão, próstata, mama
	Antígeno extracelular estromal	FAP- α Tenaxina Metaloproteinases	Tumores epiteliais Glioblastoma multiforme Tumores epiteliais

Figura 15.22 Exemplos de antígenos tumorais que têm sido alvos para anticorpos monoclonais em terapias terapêuticas. CEA, antígeno carcinoembrionário.

Tumores sólidos são sustentados pelo crescimento de vasos sanguíneos dentro deles, e a importância desse processo na sobrevivência do tumor é ilustrada pelo efeito de direcionar ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) uma citocina requerida para o crescimento de vasos sanguíneos. Melhoras significativas na sobrevivência de pacientes com câncer colorretal avançado foram verificadas quando estes foram tratados com um anticorpo anti-VEGF humanizado, bevacizumab, em combinação com quimioterapia convencional. Esse anticorpo, juntamente com outro, cetuximab, que tem como alvo o receptor EGF, estão licenciados para o tratamento de câncer colorretal.

Problemas com os anticorpos monoclonais específicos ou seletivos ao tumor, como agentes terapêuticos, incluem a variação antigênica dos tumores (ver Figura 15.13), a ineficiência das células em matá-los após a ligação ao anticorpo monoclonal, a ineficiente penetração do anticorpo na massa tumoral (que pode ser atenuado com o uso de pequenos fragmentos de anticorpos) e antígenos-alvo solúveis que lavam o anticorpo. O primeiro problema pode ser frequentemente superado ligando-se o anticorpo a uma toxina, produzindo um reagente denominado **imunotoxina** (ver Figura 15.21): duas das toxinas mais usadas são a cadeia A da ricina e a toxina de *Pseudomonas*. Ambas as abordagens requerem que o anticorpo seja internalizado para permitir a clivagem da sua toxina no compartimento endocítico, permitindo a penetração da cadeia tóxica na célula, matando-a. Toxinas acopladas a anticorpos ativos têm apresentado um sucesso limitado na terapia contra o câncer, mas fragmentos de anticorpos, como as moléculas Fv de cadeia única (ver Seção 3-3), mostraram-se mais promissores. Um exemplo de uma imunotoxina de sucesso é o anticorpo recombinante Fv anti-CD22 fusionado ao fragmento da toxina de *Pseudomonas*. Ele induziu a remissão completa de dois terços de um grupo de pacientes com um tipo de leucemia de células B, conhecida como leucemia da célula pilosa, na qual a doença é resistente à quimioterapia convencional.

Duas outras abordagens utilizando conjugados de anticorpos monoclonais envolvem a ligação da molécula de anticorpo a fármacos quimioterápicos, como a adriamicina, ou a radioisótopos. No primeiro caso, a especificidade do anticorpo monoclonal a um antígeno da superfície celular tumoral concentra o fármaco no local do tumor. Após a internalização, o fármaco é liberado nos endossomos, exercendo seu efeito citostático ou citotóxico. Uma variação dessa abordagem é a ligação de um anticorpo a uma enzima que metaboliza um pró-fármaco não-tóxico a um fármaco citotóxico ativo, uma técnica conhecida como terapia de pró-fármaco/enzima direcionada por anticorpo (ADEPT). Essa técnica tem a potencial vantagem de que uma pequena quantidade de enzima, localizada pelo anticorpo contra o tumor, pode produzir maiores quantidades do fármaco citotóxico ativo na vizinhança das células tumorais, que podem ser unidas diretamente ao anticorpo. Os anticorpos monoclonais ligados a radioisótopos (ver Figura 15.21) concentram a fonte radioativa no sítio tumoral. Esta estratégia tem sido utilizada com sucesso para tratar linfoma de célula B refratário com anticorpos anti-CD20 ligados ao yttrium-90 (ibritumomab tiuxetan). Anticorpos monoclonais acoplados a radioisótopos com emissão γ também têm sido utilizados com eficiência para a imagem de tumores com o propósito de diagnóstico e monitoramento do crescimento tumoral (Figura 15.23).

Essas abordagens têm a vantagem de matar as células tumorais vizinhas, pois o fármaco ou as emissões radioativas liberadas podem afetar as células adjacentes àquelas que se ligam realmente ao anticorpo. Finalmente, combinações de anticorpos monoclonais ligados a toxinas, a fármacos ou a radioisótopos, junto com estratégias de vacinação voltadas à indução da imunidade mediada pelas células T, poderão proporcionar a mais efetiva imunoterapia contra o câncer.

15-18 A intensificação da resposta imune aos tumores pela vacinação é promissora para a prevenção e a terapia do câncer

O principal resultado obtido em vacinas contra o câncer desde a última edição deste livro foi a prevenção de um câncer induzido por um vírus. No final do ano

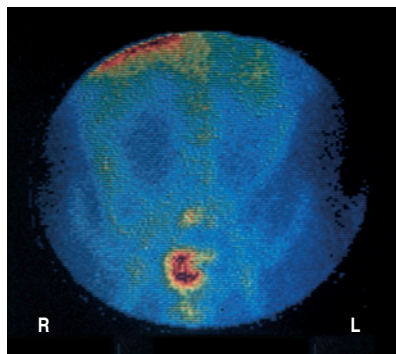


Figura 15.23 O câncer colorretal recorrente pode ser detectado com um anticorpo monoclonal radiomarcado contra o antígeno carcinoembrionário. Um paciente com uma possível recidiva de um câncer colorretal recebeu uma injeção intravenosa de um anticorpo monoclonal marcado com índio-111 contra o antígeno carcinoembrionário. O tumor recorrente é visto como duas manchas vermelhas localizadas na região pélvica. Os vasos sanguíneos são fracamente delineados pelo anticorpo circulante que não se ligou ao tumor. (Fotografia cortesia de A.M. Peters.)

de 2005, uma grande triagem aleatória envolvendo 12.167 mulheres mostrou que uma vacina recombinante contra o papiloma vírus humano (HPV) foi 100% efetiva na prevenção do câncer cervical causado por duas cepas-chave de HPV-16 e HPV-18, que estão associadas a 70% dos cânceres cervicais.

Ao contrário, tentativas de utilizar vacinas para o tratamento de tumores têm sido consideravelmente ineficazes. Vacinas com base em antígenos tumorais são, em princípio, a estratégia ideal para a imunoterapia do câncer mediada por células T. Entretanto, tais vacinas são difíceis de desenvolver; ainda não está claro em que grau os epítomos relevantes serão compartilhados entre os tumores e como os peptídeos de antígenos de rejeição tumoral serão apresentados por determinados alelos do MHC. Para ser efetiva, uma vacina tumoral deve incluir uma variedade de antígenos tumorais. Os antígenos MAGE-1, por exemplo, são reconhecidos somente por células T de pacientes com melanoma expressando o haplótipo HLA-A1, porém a variedade de proteínas do tipo MAGE que está sendo caracterizada compreende epítomos de peptídeos apresentados por muitas moléculas HLA de classes I e II. Está claro que as vacinas contra câncer para terapia deveriam ser utilizadas somente onde a carga do tumor é baixa, como após uma cirurgia adequada ou quimioterapia.

Até recentemente, a maioria das vacinas contra câncer usava o tumor do paciente, removido cirurgicamente, como uma fonte de antígenos para vacinas. Essas vacinas à base de células são preparadas por uma mistura de células tumorais irradiadas ou extratos tumorais com adjuvantes bacterianos, como BCG ou *Corynebacterium parvum*, que aumentam a imunogenicidade (ver Apêndice I, Seção A-4). Apesar da vacinação utilizando BCG como adjuvante ter apresentado resultados variáveis no passado, existe um interesse renovado como o resultado da melhor compreensão de receptores semelhantes ao Toll. O estímulo de TLR-4 por BCG ou outros ligantes tem sido testado no melanoma e em outros tumores sólidos. O DNA CpG, que se liga ao TLR-9, também tem sido utilizado para aumentar a imunogenicidade de vacinas contra o câncer.

Quando os candidatos a antígenos de rejeição tumoral são identificados, por exemplo, no melanoma, as estratégias de vacinação experimental incluem o uso de proteínas integrais, vacinas peptídicas com base em sequências reconhecidas pelos linfócitos T citotóxicos e linfócitos T auxiliares (administradas isoladamente ou apresentadas pelas células dendríticas do paciente) e vírus recombinantes codificando esses epítomos peptídicos. Antígenos tumorais expressos por linfomas de células B são vistos como únicos e suscetíveis à imunoterapia à base de vacinas, porém esta estratégia ainda não apresentou sucesso clínico. Uma nova abordagem experimental à vacinação tumoral é o uso de proteínas do choque térmico isoladas de células tumorais. O princípio dessa terapia é que uma das atividades fisiológicas das proteínas do choque térmico é agir como chaperonas intracelulares de peptídeos antigênicos, e existem evidências de receptores na superfície das células dendríticas que captam certas proteínas do choque térmico junto com quaisquer peptídeos ligados. A ligação das proteínas do choque térmico por esses receptores apresenta o peptídeo acompanhante às vias de processamento de antígenos, levando à apresentação do peptídeo por moléculas do MHC de classe I. Essa técnica experimental para a vacinação antitumoral tem a vantagem de não depender de qualquer conhecimento prévio da natureza dos antígenos tumorais relevantes para a rejeição, porém a desvantagem é que as proteínas do choque térmico purificadas da célula tumoral incluem um número muito grande de peptídeos, de modo que qualquer antígeno de rejeição tumoral pode constituir somente uma pequena fração desses peptídeos.

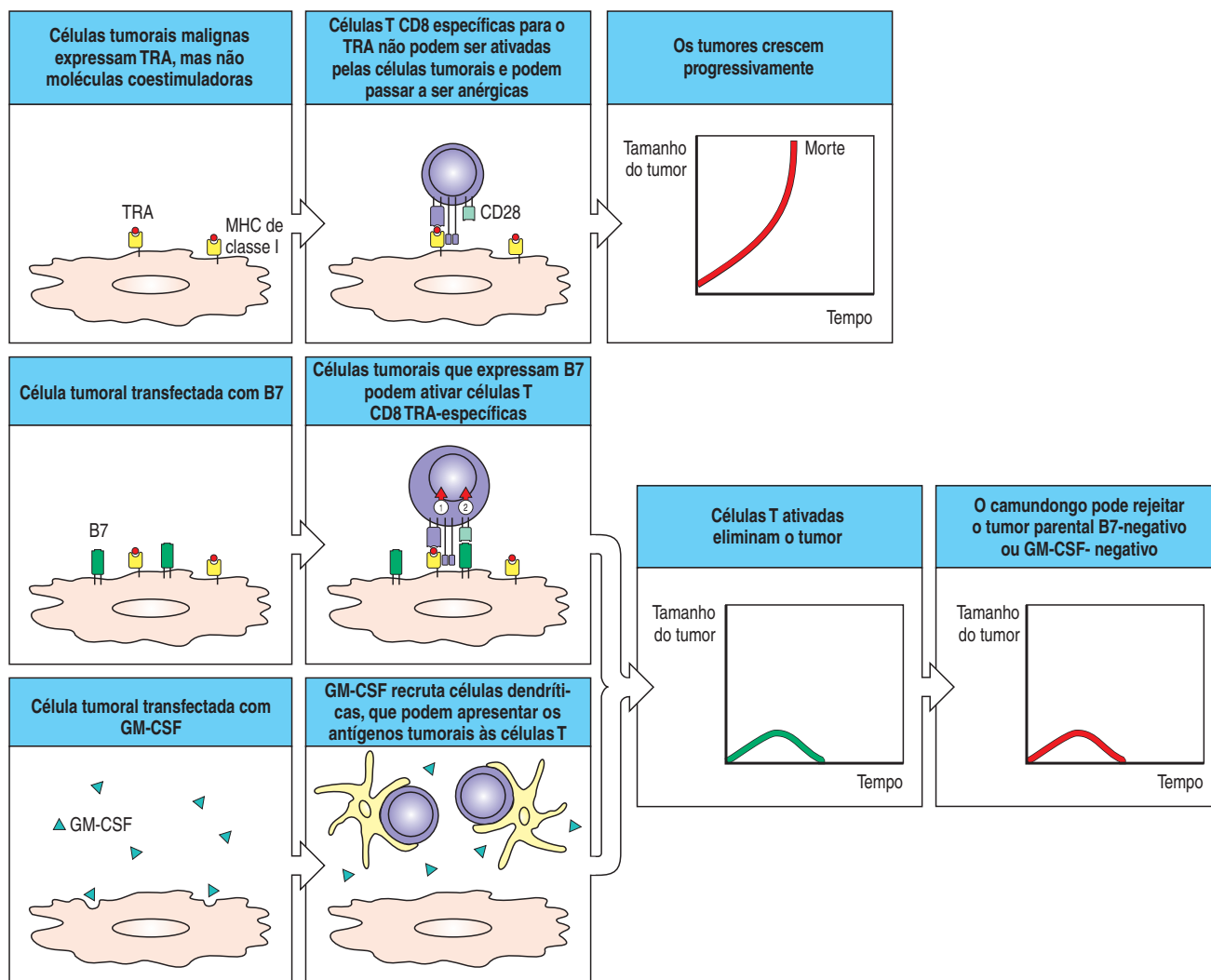
Uma outra abordagem experimental da vacinação tumoral em camundongos é aumentar a imunogenicidade das células tumorais, introduzindo genes que codificam moléculas coestimuladoras ou citocinas. Isso visa a tornar o próprio tumor mais imunogênico. Na Figura 15.24, é apresentado o esquema básico de tais experimentos. Uma célula tumoral transfectada com o gene que codifica a molécula coestimuladora B7 é implantada em um animal singênico. Essas células B7-positivas são capazes de ativar as células T virgens específicas para o tumor, para se tornarem

células T efetoras capazes de rejeitar as células tumorais. Essas células também são capazes de estimular a proliferação adicional das células efetoras que alcançam o sítio de implantação. Essas células T efetoras podem, então, reconhecer as células tumorais, expressando ou não a molécula B7. Isso pode ser demonstrado reimplantando células tumorais não-transfectadas, que também são rejeitadas. Entretanto, B7 também pode ativar CTLA-4, inibindo, desse modo, as respostas de células T. O bloqueio de CTLA-4, utilizando anticorpos anti-CTLA-4, tem demonstrado algum resultado no tratamento de melanoma, por meio do aumento da ativação das células T auxiliares e células T citotóxicas, apesar do fenômeno autoimune ter-se desenvolvido nestes pacientes. Uma alternativa ao B7 é o uso do ligante CD40; quando o gene para o ligante CD40 foi transfectado em células tumorais, ele pode promover a maturação de células dendríticas, sensibilizando, dessa forma, o sistema imune.

A segunda estratégia, a de introduzir genes de citocinas em tumores de modo que eles secretem a citocina relevante, visa a atrair ao tumor as células apresentadoras

Figura 15.24 A transfecção de tumores com o gene para B7 ou GM-CSF aumenta a imunogenicidade tumoral. Um tumor que não expressa moléculas coestimuladoras não induz uma resposta imune, mesmo que expresse antígenos de rejeição tumoral (TRAs), porque as células T CD8 virgens específicas para o TRA não podem ser ativadas pelo tumor. Assim, o tumor cresce progressivamente em camundongos normais e, eventualmente, mata o hospedeiro (quadros superiores). Se essas células tumorais são transfectadas com uma molécula coestimuladora, como o B7, as células T CD8 TRA-específicas passam a receber ambos os sinais

1 e 2 da mesma célula e podem ser ativadas (quadros centrais). O mesmo efeito pode ser obtido transfectando o tumor com o gene que codifica o GM-CSF, que atrai e estimula a diferenciação dos precursores das células dendríticas (quadros inferiores). Ambas as estratégias foram testadas em camundongos e demonstraram estimular as células T de memória, embora os resultados com o GM-CSF tenham sido mais impressionantes. Uma vez que as células T CD8 TRA-específicas foram ativadas, mesmo as células tumorais originais B7-negativas ou GM-CSF-negativas podem ser rejeitadas.



de antígeno, tirando vantagem da natureza parácrina das citocinas. Em camundongos, as vacinas tumorais mais efetivas são as células tumorais que secretam o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), que atrai os precursores hematopoiéticos para o local e induz sua diferenciação em células dendríticas. Acredita-se também que o GM-CSF funcione como um adjuvante, ativando as células dendríticas. Por sua vez, essas células processam os antígenos tumorais e migram para os linfonodos locais, onde induzem potentes respostas antitumorais. As células transfectadas com B7 parecem ser menos potentes na indução de respostas antitumorais, talvez porque as células dendríticas derivadas da medula óssea expressem mais moléculas necessárias à ativação das células T virgens do que as células tumorais transfectadas com B7. Além disso, as células tumorais não compartilham a capacidade especial das células dendríticas em migrar para as áreas de células T dos linfonodos, onde elas são adequadamente colocadas para interagir com as células T virgens que ali recirculam (ver Seção 8-4). O GM-CSF tem apresentado um sucesso limitado em pacientes em virtude da natureza transiente da resposta imune que ele estimula.

A potência das células dendríticas na ativação das respostas de células T fornece uma estratégia diferente para o desenvolvimento de vacinas contra tumores. O uso de células dendríticas autólogas carregadas com antígeno para estimular as respostas de células T citotóxicas terapeuticamente úteis foi desenvolvido em modelos animais, e estudos clínicos em pacientes com câncer se encontram em andamento. Outros métodos que estão sob testes envolvem carregar as células dendríticas *ex vivo* com o DNA codificante para o antígeno tumoral ou com o mRNA derivado das células tumorais, além do uso de células apoptóticas ou necróticas tumorais como fonte de antígenos. A vacinação com células dendríticas contra tumores é uma área de intensa pesquisa e muitas variáveis estão sendo exploradas nos estudos de fase inicial em pacientes.

Resumo

Alguns tumores estimulam respostas imunes específicas que suprimem ou modificam seu crescimento. Um sistema imune parcialmente funcional pode levar ao crescimento de tumores, sugerindo que o sistema imune exerce um importante papel na supressão do desenvolvimento de tumor. Os tumores escapam ou suprimem o sistema imune de diversas formas, e as células T reguladoras têm recebido muita atenção nesta área. Anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidos com sucesso para a imunoterapia tumoral em vários casos, incluindo anti-CD20 para linfoma de células B e anticorpos anti-VEGF no câncer colorretal. Tentativas vêm sendo feitas para o desenvolvimento de vacinas que incorporem peptídeos desenhados para gerar respostas efetivas de células T citotóxicas e auxiliares. A eficiência de células dendríticas na apresentação de antígenos tumorais tem sido aperfeiçoada por meio da junção de células dendríticas individuais *in vitro* com células tumorais modificadas ou antígenos tumorais e, então, recolocando-as no corpo. Essa abordagem tem sido estendida a modelos animais para a transfecção de células tumorais com genes que codificam moléculas coestimuladoras ou citocinas que atraem e ativam células dendríticas. A possibilidade de uma erradicação do câncer cervical está a um passo de ocorrer por meio do desenvolvimento de uma eficiente vacina contra linhagens mutantes do papiloma vírus humano causador da doença.

Manipulando a resposta imune para combater a infecção

As doenças infecciosas são a principal causa de morte no homem (ver, p. ex., Figura 11.2). As duas contribuições mais importantes para a saúde pública nos últimos 100 anos foram o saneamento básico e a vacinação, os quais, em conjunto,

reduziram as mortes por doenças infecciosas. A imunologia moderna originou-se do sucesso das vacinas de Jenner e de Pasteur contra a varíola e a cólera, respectivamente, e seu maior triunfo foi a erradicação global da varíola, anunciada pela Organização Mundial da Saúde em 1980. Infelizmente, não iremos ver o fim dessa doença letal, se laboratórios mantiveram esses organismos de maneira ilegal e estes caírem em mãos de terroristas. Como parte de um estado de precaução, doses preventivas de vacina contra a varíola estão armazenadas em todo o mundo. Uma campanha global para erradicar a poliomielite está agora sendo desenvolvida.

A imunidade adaptativa a um agente infeccioso específico pode ser obtida de várias maneiras. Uma das primeiras estratégias era causar uma infecção leve deliberada com o patógeno não-modificado. Esse era o princípio da técnica da varíolação, na qual a inoculação de uma pequena quantidade de material seco de uma pústula de varíola causaria uma infecção leve, seguida por uma proteção duradoura contra a reinfecção. Contudo, a infecção após a varíolação nem sempre era leve: casos fatais de varíola ocorriam em cerca de 3% dos casos, o que não atenderia aos critérios modernos de segurança. A conquista de Jenner foi descobrir que a infecção com um análogo bovino da varíola, a vacínia (do latim, *vacca*), que causava a varíola bovina, fornecia imunidade protetora contra a varíola humana, sem o risco de doença significativa. Ele denominou o processo **vacinação**, e Pasteur, em sua homenagem, ampliou o termo ao estímulo da proteção a outros agentes infecciosos. As pessoas não são hospedeiros naturais da vacínia, que estabelece somente uma infecção subcutânea breve e limitada. Entretanto, os humanos têm antígenos que estimulam uma resposta imune que produz reação cruzada com os antígenos da varíola, conferindo, assim, proteção contra a doença humana.

Isso estabeleceu os princípios gerais da vacinação segura e efetiva, e o desenvolvimento de vacinas no início do Século XX seguiu dois caminhos empíricos. O primeiro foi a procura por organismos **atenuados** com patogenicidade reduzida, que estimulariam a imunidade protetora e não causariam a doença; o segundo foi o desenvolvimento de vacinas com base em organismos mortos e, subsequentemente, em componentes purificados de organismos que seriam tão efetivos quanto os organismos vivos inteiros. Vacinas mortas eram desejáveis, pois qualquer vacina viva, incluindo a vacínia, pode causar infecção sistêmica letal em indivíduos imunossuprimidos.

Figura 15.25 Esquema das imunizações infantis recomendadas (em vermelho) nos Estados Unidos. Cada barra vermelha indica um intervalo de tempo durante o qual uma dose da vacina deve ser dada. As barras marcando múltiplos meses indicando o período de tempo durante o qual a vacina pode ser dada*.

* N. de R. T.: Consulte www.saude.gov.br, portal da saúde, para obter informações sobre os calendários de vacinação no Brasil (criança, adolescente, adulto e idoso).

Esquema da imunização infantil atual (EUA)										
Vacina administrada	1 mês	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	4-6 anos	11-12 anos	14-16 anos
Difteria-tétano-pertussis (DTP/DTaP)										
Vacina da pólio inativada										
Sarampo/caxumba/rubéola (MMR)										
Conjugado pneumocócico										
Conjugado <i>Haemophilus</i> B (HiBC)										
Hepatite B										
Varicela										
Influenza										

Atualmente, a imunização é considerada tão segura e importante que a maioria dos Estados norte-americanos requer que todas as crianças sejam imunizadas contra os vírus do sarampo, da caxumba e da poliomielite com vacinas de vírus vivos atenuados, bem como contra o tétano (causado pelo *Clostridium tetani*), difteria (causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*) e coqueluche (causada pela *Bordetella pertussis*), com toxinas inativadas ou toxoides preparados a partir dessas bactérias (ver Figura 1.33). Mais recentemente, tornou-se disponível uma vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b, um dos agentes causadores da meningite. Os esquemas atuais de vacinação para crianças nos Estados Unidos são mostrados na Figura 15.25. Por mais notáveis que essas conquistas possam parecer, ainda há muitas doenças para as quais não temos vacinas efetivas, como mostrado na Figura 15.26. Mesmo quando uma vacina como a do sarampo possa ser usada efetivamente em países desenvolvidos, problemas econômicos e técnicos podem impedir seu uso disseminado nos países em desenvolvimento, onde a mortalidade por essas doenças ainda é elevada. Portanto, o desenvolvimento de vacinas permanece um objetivo importante da imunologia, e, no final do Século XX, observou-se uma mudança em direção a uma abordagem mais racional, com base em uma compreensão molecular detalhada da patogenicidade microbiana, análise da resposta protetora do hospedeiro aos organismos patogênicos e compreensão da regulação do sistema imune para gerar respostas efetivas dos linfócitos T e B.

15-19 Existem várias exigências para uma vacina efetiva

Os requerimentos específicos para a vacinação bem-sucedida variam de acordo com a natureza do organismo infectante. Para organismos extracelulares, o anticorpo fornece o mecanismo adaptativo mais importante da defesa do hospedeiro, ao passo que para o controle dos organismos intracelulares uma resposta efetiva de linfócitos T CD8 também é essencial. A vacinação ideal fornece defesa ao hospedeiro no ponto de entrada do agente infeccioso; o estímulo da imunidade mucosa é, assim, um objetivo importante da vacinação contra os muitos organismos que penetram através das superfícies mucosas.

A imunidade protetora efetiva contra alguns organismos requer a presença de anticorpos preexistentes no momento da exposição à infecção. Por exemplo, as ma-

Algumas doenças para as quais ainda não existem vacinas efetivas	
Doença	Mortalidade anual estimada
Malária	1.272.000
Esquistossomose	15.000
Verminose	12.000
Tuberculose	1.566.000
Diarreia	1.798.000
Doenças respiratórias	3.963.000
HIV/AIDS	2.777.000
Sarampo [†]	611.000

Figura 15.26 Doenças para as quais vacinas efetivas ainda são necessárias. [†]Vacinas de sarampo atuais são eficientes, mas termolábeis, o que dificulta o seu uso em países tropicais. Dados de mortalidade estimados de 2002 fornecidos pela Organização Mundial de Saúde, 2004 (World Health Organization).

nifestações clínicas do tétano e da difteria são totalmente devidas aos efeitos de exotoxinas extremamente poderosas (ver Figura 9.23), e o anticorpo preexistente contra a exotoxina bacteriana é necessário para fornecer uma defesa contra essas doenças. Além disso, a exotoxina do tétano é tão poderosa que a pouca quantidade que pode causar a doença pode ser insuficiente para levar a uma resposta imune protetora. Isso significa que mesmo os sobreviventes do tétano necessitam vacinação para estarem protegidos contra o risco de um ataque subsequente. Anticorpos preexistentes também são necessários à proteção contra alguns patógenos intracelulares, como o vírus da poliomielite, que infecta células críticas do hospedeiro, em um curto período após penetrar no organismo e não são facilmente controlados pelos linfócitos T, depois que a infecção intracelular foi estabelecida.

As respostas imunes a agentes infecciosos geralmente envolvem anticorpos dirigidos contra múltiplos epítomos, e apenas alguns desses anticorpos conferem proteção. Os epítomos particulares de células T reconhecidos também podem afetar a natureza da resposta. Por exemplo, como vimos no Capítulo 12, o epítomo predominante reconhecido pelas células T após a vacinação com o vírus sincicial respiratório induz uma vigorosa resposta inflamatória, mas falha em induzir anticorpos neutralizantes e, assim, causa patologia sem proteção. Por conseguinte, uma vacina efetiva deve levar à geração de anticorpos e células T dirigidas aos epítomos corretos do agente infeccioso. Para algumas das técnicas modernas de vacinas, em que somente um ou alguns epítomos são usados, essa consideração é particularmente importante.

Diversas exigências adicionais muito importantes devem ser satisfeitas por uma vacina bem-sucedida (Figura 15.27). Primeiro, ela deve ser segura. As vacinas devem ser administradas a um grande número de pessoas, das quais relativamente poucas morreriam da doença ou mesmo a contrairiam normalmente. Isso significa que mesmo um nível baixo de toxicidade é inaceitável. Segundo, a vacina deve ser capaz de produzir imunidade protetora em uma proporção muito alta das pessoas que a recebem. Terceiro, uma vez que é impraticável administrar doses de reforço a populações grandes ou dispersas no meio rural, uma vacina bem-sucedida deve gerar memória imunológica prolongada. Isso significa que ambos os linfócitos B e T devem ser instruídos pela vacina. Quarto, as vacinas devem ser de baixo custo, para que possam ser administradas a grandes populações. As vacinas são uma das medidas mais efetivas em relação ao custo em cuidados de saúde, mas esse benefício é reduzido à medida que o custo por unidade se eleva.

Um programa de vacinação efetivo fornece imunidade grupal – reduzindo o número de membros suscetíveis de uma população, o reservatório natural de indivíduos infectados naquela população diminui, reduzindo a probabilidade de transmissão da infecção. Assim, mesmo os membros não-vacinados de uma população podem ser protegidos da infecção, se a maioria for vacinada. O efeito de imunidade grupal é somente verificado em níveis relativamente altos de captação de vacina; no caso da caxumba, estima-se que seja em torno de 80% e que abaixo deste nível epidemias esporádicas possam ocorrer. Isso é ilustrado por um dramático aumento dos casos de caxumba no Reino Unido entre os anos de 2004 e 2005 em adultos jovens, como o resultado do uso variável da vacina de sarampo/rubéola na metade dos anos 90 em preferência à vacina combinada de sarampo/caxumba/rubéola (MMR) que estava com um baixo suprimento na época.

Figura 15.27 Existem diversos critérios para uma vacina efetiva.

Características de vacinas efetivas	
Segurança	A vacina não deve causar doença ou morte
Proteção	A vacina deve proteger contra a doença resultante da exposição ao patógeno vivo
Fornecer proteção prolongada	Proteção contra a doença deve durar muitos anos
Induzir anticorpos neutralizantes	Alguns patógenos (como o vírus da pólio) infectam células que não podem ser substituídas (p. ex., neurônios). O anticorpo neutralizante é essencial para prevenir a infecção de tais células
Induzir células T protetoras	Alguns patógenos, particularmente os intracelulares, são mais efetivamente atacados por meio de respostas mediadas por células
Considerações práticas	Baixo custo por dose Estabilidade biológica Fácil administração Poucos efeitos colaterais

15-20 A história da vacinação contra *Bordetella pertussis* ilustra a importância do desenvolvimento de uma vacina efetiva que seja percebida como segura

A história da vacinação contra a bactéria que causa a coqueluche, *Bordetella pertussis*, fornece um bom exemplo dos desafios de desenvolver e disseminar uma vacina efetiva. Na virada do Século XX, a coqueluche matava aproximadamente 0,5% das crianças norte-americanas abaixo de cinco anos. No início da década de

1930, um estudo com uma vacina morta de célula bacteriana integral nas ilhas Faroe forneceu evidências de um efeito protetor. Nos EUA, o uso sistemático de uma vacina de célula integral em combinação com os toxoides da difteria e do tétano (a vacina DPT), desde a década de 1940, resultou em um declínio na taxa de infecção anual, de 200 para menos de dois casos por 100.000 habitantes. A primeira vacinação com DPT era realizada tipicamente aos três meses.

A vacina pertussis com célula integral causa efeitos colaterais, tipicamente eritema, dor e edema no local da injeção; com menor frequência, a vacinação é seguida por febre alta e choro persistente. Muito raramente, ocorrem convulsões e uma sonolência breve, ou um estado de flacidez irresponsiva. Na década de 1970, houve uma preocupação disseminada após vários relatos de que casos de encefalite levando à lesão cerebral irreversível poderiam ocorrer, muito raramente, após a vacinação com pertussis. No Japão, em 1972, aproximadamente 85% das crianças receberam a vacina pertussis, e menos de 300 casos de coqueluche e nenhum óbito foram relatados. Como resultado de duas mortes após a vacinação no Japão, em 1975, a DPT foi temporariamente suspensa e, então, reintroduzida com a primeira vacinação, aos dois anos de idade, em vez de aos três meses. Em 1979, houve aproximadamente 13.000 casos de coqueluche e 41 mortes. A possibilidade de que a vacina pertussis causasse, muito raramente, lesão cerebral severa foi extensamente estudada, e o consenso dos especialistas é que a vacina pertussis não é uma causa primária de lesão cerebral. Não há dúvida de que existe maior morbidade pela coqueluche do que pela vacina.

A percepção pública e médica de que a vacinação pertussis com célula integral pode ser insegura forneceu um poderoso incentivo para desenvolver vacinas pertussis mais seguras. O estudo da resposta imune natural à *B. pertussis* mostrou que a infecção induzia anticorpos contra quatro componentes da bactéria – a toxina pertussis, a hemaglutinina filamentosa, a pertactina e os antígenos fimbriais. A imunização de camundongos com esses antígenos em forma purificada protegeu-os do desafio com pertussis. Isso levou ao desenvolvimento de vacinas pertussis acelulares, todas contendo toxoide pertussis purificado, isto é, a toxina inativada por tratamento químico, por exemplo, com peróxido de hidrogênio ou formaldeído, ou, mais recentemente, pela engenharia genética da toxina. Algumas também contêm uma ou mais hemaglutininas filamentosas, pertactina e antígenos fimbriais. As evidências atuais mostram que essas são provavelmente tão efetivas quanto a vacina de célula integral e estão livres dos efeitos colaterais leves comuns a ela. Entretanto, a vacina acelular é mais cara, restringindo seu uso em países mais pobres.

As principais mensagens na história da vacinação pertussis são que, primeiro, as vacinas devem ser extremamente seguras e livres de efeitos colaterais; segundo, que o público e a classe médica devem perceber a vacina como segura, e, terceiro, que o estudo cuidadoso da natureza da resposta imune protetora pode levar a vacinas acelulares que são mais seguras e tão efetivas quanto as vacinas de célula total.

A preocupação pública permanece alta. Medos infundados de uma ligação entre a vacina combinada viva-atenuada contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) e o autismo fizeram com que o percentual de crianças que receberam a vacina na Inglaterra caísse de um pico de 92% entre 1995-1996 para 84% em 2001-2002. Pequenos surtos de sarampo durante 2002 em Londres ilustram a importância da alta manutenção da administração da vacina para manter a imunidade grupal.

15-21 As vacinas conjugadas foram desenvolvidas como resultado da compreensão de como as células T e B colaboram em uma resposta imune

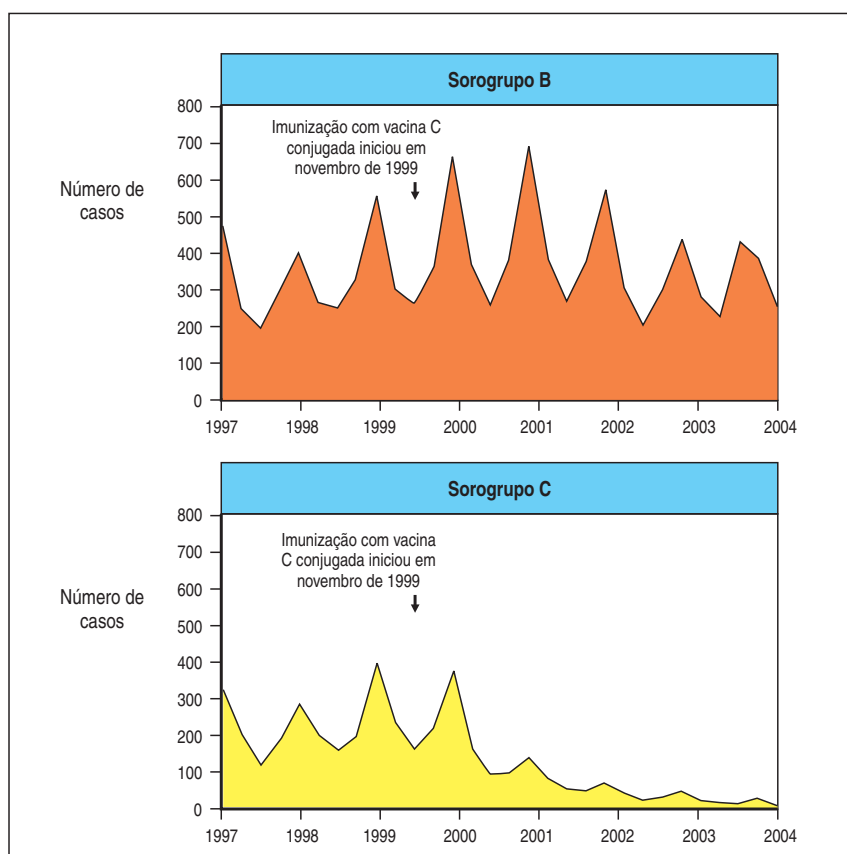
Embora as vacinas acelulares sejam inevitavelmente mais seguras que as vacinas à base de organismos integrais, uma vacina completamente efetiva normalmente não pode ser feita a partir de um único constituinte isolado de um microrganismo,

e, agora, está claro que isso se deve à necessidade de ativar mais de um tipo celular para iniciar uma resposta imune. Uma consequência desse discernimento foi o desenvolvimento de vacinas conjugadas. Já descrevemos brevemente um dos casos mais importantes na Seção 9-3.

Muitas bactérias, incluindo *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *Haemophilus influenzae*, possuem uma cápsula externa composta de polissacarídeos que são específicos à espécie e ao tipo de determinadas cepas das bactérias. A defesa mais efetiva contra esses microrganismos é a opsonização da capa polissacarídica pelo anticorpo. Assim, o objetivo da vacinação é estimular anticorpos contra as cápsulas polissacarídicas das bactérias.

Os polissacarídeos capsulares podem ser coletados no meio de crescimento bacteriano e, por serem antígenos independentes das células T, podem ser usados diretamente como vacinas. Entretanto, as crianças menores de dois anos não podem produzir boas respostas independentes de células T e não podem ser vacinadas efetivamente com as vacinas polissacarídicas. Um modo eficiente de superar esse problema (ver Figura 9.5) é conjugar quimicamente os polissacarídeos bacterianos a proteínas carreadoras, que fornecem peptídeos que podem ser reconhecidos pelas células T antígeno-específicas, convertendo uma resposta independente de células T em uma resposta de anticorpos antipolissacarídeo dependente de células T. Utilizando essa abordagem, várias vacinas conjugadas foram desenvolvidas contra *Haemophilus influenzae* tipo b, uma importante causa de sérias infecções respiratórias infantis e meningite, e contra *Neisseria meningitidis* sorogrupo C, uma importante causa de meningite, as quais têm sido amplamente aplicadas. O sucesso desta última no Reino Unido é ilustrado na Figura 15.28, que mostra que a incidência de meningite C tem sido bastante reduzida em comparação à meningite B, contra a qual ainda não existe uma vacina.

Figura 15.28 O efeito da vacinação contra *Neisseria meningitidis* grupo C (meningococo) no número de casos de doença meningocócica de grupo B e C na Inglaterra e Gales. A infecção meningocócica afeta aproximadamente 5 a cada 100.000 pessoas por ano no Reino Unido, com os grupos meningocócicos B e C contando para quase todos os casos. Antes da introdução da vacina de meningite C, a doença do grupo C era a causa mais comum de doença meningocócica, contribuindo para em torno de 40% dos casos. Atualmente, a doença do grupo C conta para menos de 10% dos casos, com a doença do grupo B contribuindo para mais de 80% desses. Após a introdução da vacina, ocorreu uma significativa queda no número de casos confirmados em laboratório da doença do grupo C em todas as faixas etárias. O impacto foi ainda maior nos grupos imunizados, com redução de mais de 90% em todas as idades. Um grande impacto também tem sido verificado em grupos etários não-imunizados, com uma redução de aproximadamente 70%, sugerindo que essa vacina apresenta um efeito de imunidade comunitária.



15-22 O uso de adjuvantes é outra abordagem importante para aumentar a imunogenicidade das vacinas

Antígenos purificados em geral não são fortemente imunogênicos por si mesmos, e a maioria das vacinas acelulares requer a adição de **adjuvantes**, os quais são definidos como substâncias que aumentam a imunogenicidade dos antígenos (ver Apêndice I, Seção A-4). Por exemplo, o toxoide tetânico não é imunogênico na ausência de adjuvantes, e as vacinas de toxoide tetânico frequentemente contêm sais de alumínio, que se ligam polivalentemente ao toxoide por interações iônicas e estimulam seletivamente respostas de anticorpos. A toxina pertussis possui propriedades adjuvantes intrínsecas e, quando administrada junto com os toxoides do tétano e da difteria, não apenas vacina contra a coqueluche, também atua como adjuvante para os outros dois toxoides. Essa mistura compreende a vacina tríplice DPT, dada aos lactentes no primeiro ano de vida.

Muitos adjuvantes importantes são constituintes estéreis da bactéria, particularmente das suas paredes celulares. Por exemplo, o adjuvante completo de Freund, amplamente utilizado em modelos experimentais para aumentar as repostas humorais, é uma emulsão em água e óleo que contém micobactérias mortas. Um complexo glicolípido, muramil dipeptídeo, que pode ser extraído da parede celular micobacteriana ou sintetizado, contém muito da atividade adjuvante da micobactéria integral morta. Outros adjuvantes bacterianos incluem a *B. pertussis* morta, os polissacarídeos bacterianos, as proteínas bacterianas de choque térmico e o DNA bacteriano. A maioria desses adjuvantes causa uma inflamação pronunciada e não é adequada para uso de vacinas em humanos.

Acredita-se que a maioria dos adjuvantes, senão todos, atuam nas células apresentadoras de antígenos, especialmente nas células dendríticas, refletindo a importância dessas células na indução das respostas imunológicas. As células dendríticas estão amplamente distribuídas no organismo, atuando como sentinelas para detectar patógenos potenciais nas suas vias de entrada. Essas células dendríticas teciduais capturam os antígenos do ambiente por fagocitose e macropinocitose e são, então, induzidas a responder à presença da infecção migrando para dentro do tecido linfóide e apresentando esses antígenos às células T. Elas parecem detectar a presença de patógenos de duas formas. A primeira via é direta e segue a ligação e a ativação de receptores pelos microrganismos invasores. Esses incluem os receptores do sistema do complemento, os receptores semelhantes ao Toll e outros receptores de reconhecimento de padrões do sistema imune inato (ver Capítulo 2).

A descoberta de que os efeitos de muitos adjuvantes são mediados pela ativação dos receptores semelhantes ao Toll das células dendríticas permitiu o desenvolvimento racional de novos adjuvantes para a terapia de vacinas. O lipopolissacarídeo (LPS) é um componente da parede celular de bactérias Gram-negativas. Ele possui efeitos adjuvantes, mas estes são limitados por sua toxicidade. A injeção de uma pequena quantidade de LPS pode induzir o estado de choque e inflamação sistêmica que mimetiza a sepse Gram-negativa. A questão-chave é: os efeitos adjuvantes do LPS podem ser separados dos seus efeitos tóxicos? Um derivado do LPS, monofosforil lipídeo A, atinge parcialmente esse requisito, retraindo os efeitos adjuvantes, mas estando associado a uma toxicidade muito mais baixa do que o LPS. Tanto o LPS quanto o monofosforil lipídeo A são ligantes do TLR-4, que parece ser o receptor mais importante na mediação dos efeitos adjuvantes do LPS e de seus derivados. Outros adjuvantes utilizam outros receptores semelhantes ao Toll: o DNA CpG não-metilado se liga ao TLR-9, e os componentes lipoproteicos de muitas bactérias Gram-positivas se ligam ao TLR-2. O dipeptídeo muramil liga-se a NOD2, que está relacionado ao reconhecimento intracelular de bactérias (ver Seção 13-21).

Essas descobertas transformaram o entendimento sobre os mecanismos de ação dos adjuvantes. Quando células dendríticas são ativadas por meio da ligação dos receptores semelhantes ao Toll, elas respondem secretando citocinas e expressando moléculas coestimuladoras, as quais, por sua vez, estimulam a ativação

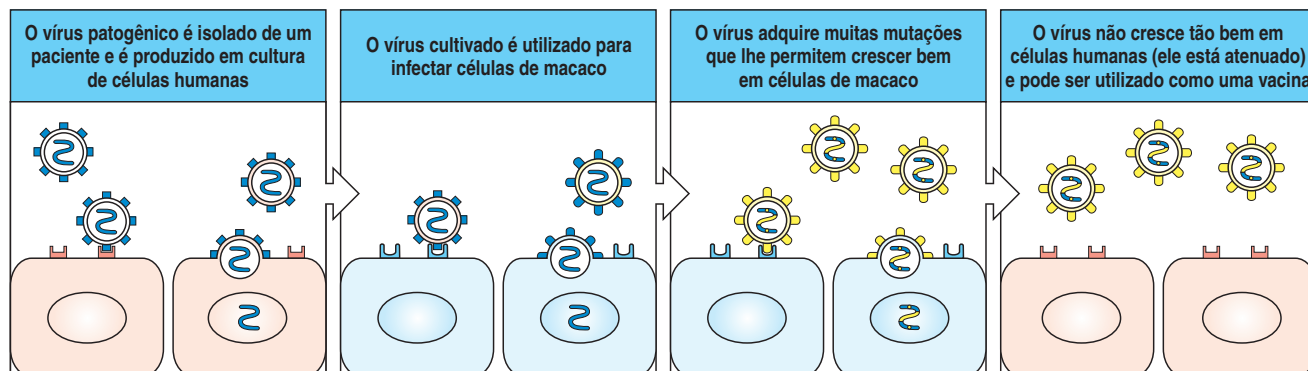
e a diferenciação de células T antígeno-específicas. No entanto, mesmo com o extenso conhecimento sobre os mecanismos dos adjuvantes, existe ainda uma janela terapêutica entre a eficácia e a toxicidade dos adjuvantes que permanece desconhecido. Isso ocorre porque os efeitos farmacológicos e toxicológicos dos adjuvantes são mediados de maneiras idênticas. A função fisiológica dos receptores semelhantes do Toll é estimular uma resposta inflamatória e imune contra a infecção. A ligação farmacológica desses receptores pelos adjuvantes no contexto da vacinação leva a um processo refinado entre o estímulo benéfico da imunidade e a inflamação prejudicial.

Um segundo mecanismo de estímulo das células dendríticas pelos microrganismos invasores é indireto e envolve sua ativação por sinais de citocinas derivadas da resposta inflamatória (ver Capítulo 2). As citocinas, como o GM-CSF, são particularmente efetivas na ativação das células dendríticas para expressar sinais coestimuladores, e, no contexto da infecção viral, as células dendríticas também expressam IFN- α e IL-12.

Os adjuvantes enganam o sistema imune como se houvesse uma infecção ativa, e como existem várias classes de agentes infecciosos que estimulam vários tipos de resposta imune (ver Capítulo 11), diferentes adjuvantes podem promover diferentes tipos de resposta, por exemplo, uma resposta inflamatória T_H1 ou uma resposta dominada por anticorpos. Algumas proteínas, por exemplo, a toxina pertussis, a toxina cólera e a enterotoxina termolábil de *E.coli*, estimulam respostas imunes nas mucosas, as quais são particularmente importantes na defesa contra organismos que entram através dos tratos digestivo ou respiratório. O uso dessas proteínas como adjuvantes será discutido na Seção 15-26.

A melhor compreensão sobre os mecanismos de ação dos adjuvantes tem permitido o desenvolvimento de estratégias racionais para melhorar a atividade das vacinas em contexto clínico. Uma abordagem é coadministrar citocinas. Por exemplo, a IL-12 é uma citocina produzida por macrófagos, células dendríticas e células B, que estimula os linfócitos T e as células NK a liberar IFN- γ e promove uma resposta T_H1 . Ela tem sido usada como adjuvante para promover a imunidade protetora contra o parasita protozoário *Leishmania major*. Certas cepas de camundongos são suscetíveis à infecção severa, cutânea e sistêmica por *L. major*; esses camundongos elaboram uma resposta imune predominantemente do tipo T_H2 , ineficaz na eliminação do organismo (ver Seção 10-5). A coadministração de IL-12 com uma vacina contendo antígenos de leishmania gerou uma resposta T_H1 , protegendo esses camundongos do desafio com *L. major*. O uso de IL-12 para promover uma resposta T_H1 também se mostrou valioso na redução das consequências patogênicas da infecção parasitária experimental com *Schistosoma mansoni*. Esses são exemplos importantes de como a compreensão da regulação das respostas imunes pode permitir a intervenção racional para melhorar a efetividade das vacinas.

Figura 15.29 Os vírus são tradicionalmente atenuados pelo crescimento seletivo em células não-humanas. Para produzir um vírus atenuado, este primeiramente deve ser isolado por meio do crescimento em culturas de células humanas. A adaptação ao crescimento em culturas de células humanas produz alguma atenuação em si; a vacina da rubéola, por exemplo, foi feita dessa forma. Em geral, porém, o vírus é adaptado ao crescimento em células de espécies diferentes, até que cresça pouco em células humanas. A adaptação resulta de mutações, geralmente uma combinação de várias mutações de ponto. Na maioria dos casos, é difícil dizer quais mutações no genoma de uma linhagem viral atenuada são críticas para a atenuação. Um vírus atenuado crescerá mal no hospedeiro humano, produzindo imunidade, mas não doença.



15-23 As vacinas de vírus vivos atenuados normalmente são mais potentes do que as vacinas “mortas” e podem ser mais seguras com o emprego da tecnologia do DNA recombinante

A maioria das vacinas antivirais atualmente em uso consiste em vírus inativados ou vírus vivos atenuados. As vacinas virais inativadas, ou “mortas”, consistem em vírus tratados de modo que sejam incapazes de se replicar. As vacinas com vírus vivo atenuado geralmente são muito mais potentes, talvez porque induzam um número maior de mecanismos efetores relevantes, incluindo as células T CD8 citotóxicas: os vírus inativados não podem produzir proteínas no citosol, de modo que os peptídeos dos antígenos virais não podem ser apresentados pelas moléculas do MHC de classe I, e, assim, as células T CD8 citotóxicas não são geradas por essas vacinas. As vacinas virais atenuadas estão em uso para poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

Tradicionalmente, a atenuação é obtida cultivando-se o vírus em cultura de células. Os vírus normalmente são selecionados para o crescimento preferencial em células não-humanas e, durante essa seleção, tornam-se menos aptos a crescer em células humanas (Figura 15.29). Como essas linhagens atenuadas se replicam mal em hospedeiros humanos, elas induzem imunidade, mas não doença, quando administradas a pessoas. Embora as linhagens de vírus atenuados contenham múltiplas mutações em genes que codificam várias de suas proteínas, é possível que uma cepa de vírus patogênica reapareça por meio de novas séries de mutações. Por exemplo, a cepa da vacina pólio Sabin tipo 3 difere em apenas dez dos 7.429 nucleotídeos de uma cepa progenitora selvagem. Em ocasiões extremamente raras, a reversão da vacina a uma cepa neurovirulenta pode ocorrer, causando doença paralítica no receptor.

As vacinas virais atenuadas também apresentam risco particular a receptores imunodeficientes, nos quais elas frequentemente se comportam como infecções oportunistas virulentas. Os lactentes imunodeficientes que são vacinados com vírus vivo atenuado da pólio antes que suas imunodeficiências nas imunoglobulinas hereditárias sejam diagnosticadas estão sob risco, pois não podem eliminar o vírus de seu intestino, e, assim, existe uma chance aumentada de que a mutação do vírus, associada a sua contínua replicação descontrolada no intestino, conduza à doença paralisante fatal.

Uma abordagem empírica para a atenuação ainda está em uso, mas pode ser superada por duas novas estratégias que utilizam a tecnologia do DNA recombinante. Uma é o isolamento e a mutagênese *in vitro* de genes virais específicos. Os genes mutados são usados para substituir o gene selvagem em um genoma viral reconstituído, e esse vírus deliberadamente atenuado pode ser usado como vacina (Figura 15.30). A vantagem dessa abordagem é que as mutações podem ser desenvolvidas de modo que a reversão ao tipo selvagem seja praticamente impossível.

Essa abordagem poderia ser útil para desenvolver vacinas de vírus vivo da gripe. Como aprendemos no Capítulo 12, esse vírus pode reinfetar o mesmo hospedeiro várias vezes, pois sofre desvio antigênico, escapando da resposta imune original. Uma proteção fraca conferida por infecções anteriores com um diferente subtipo de influenza é observada em adultos, porém não em crianças, sendo chamada de imunidade heterossubtípica. A abordagem atual à vacinação contra a gripe é utilizar uma vacina de vírus morto que é reformulada anualmente com base nas cepas prevalentes do vírus. A vacina é moderadamente efetiva, reduzindo a mortalidade em populações idosas e a morbidade em adultos saudáveis. A vacina ideal contra a gripe seria um organismo vivo atenuado combinado a uma cepa de vírus prevalente. Isso pode ser criado por meio da inserção de uma série de mutações atenuadas dentro do gene que codifica a proteína polimerase viral, PB2. O segmento genético mutado do vírus atenuado poderia, então, ser substituído pelo gene selvagem em um vírus transportando variantes antigênicas da hemaglutinina e neuraminidase da atual cepa epidêmica ou pandêmica. Caso necessário, este último procedimento poderia ser repetido para acompanhar os passos de variação do vírus. A atenção pública tem-se voltado

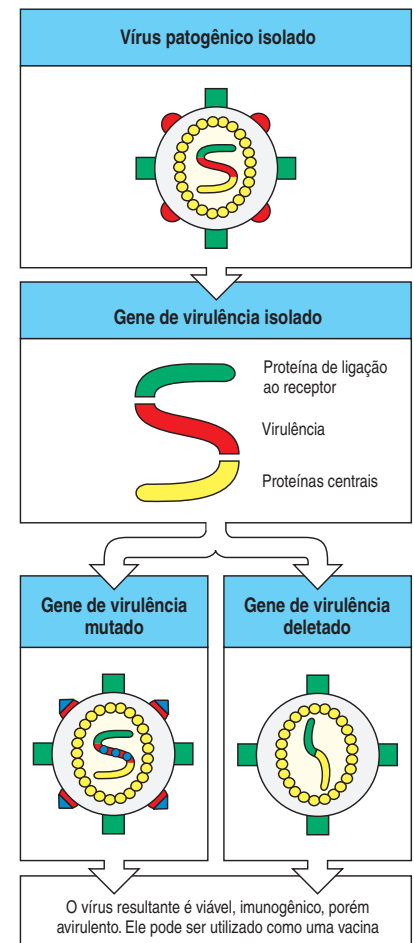


Figura 15.30 A atenuação pode ser obtida de forma mais rápida e confiável pelo emprego de técnicas de DNA recombinante. Se for possível identificar no vírus um gene necessário para a virulência, mas não para o crescimento ou a imunogenicidade, esse gene pode sofrer várias mutações (quadro inferior, à esquerda) ou ser deletado do genoma (quadro inferior, à direita) utilizando técnicas de DNA recombinante. Esse procedimento cria um vírus avirulento (não-patogênico), que pode ser usado como vacina. As mutações no gene de virulência são geralmente grandes, de modo que é muito difícil para o vírus reverter ao tipo selvagem.

para a possibilidade de uma pandemia de gripe causada pelo vírus da gripe aviária H5N1. Esta cepa pode ser passada das aves para os seres humanos conferindo uma alta taxa de mortalidade, porém uma pandemia poderia ocorrer somente se a transmissão ocorresse entre seres humanos. Uma vacina viva atenuada seria utilizada se uma pandemia ocorresse, pois isso poderia introduzir novos genes de vírus da influenza da que poderiam recombinar com os vírus da influenza já existentes.

15-24 As vacinas bacterianas vivas atenuadas podem ser desenvolvidas pela seleção de mutantes incapacitados ou não-patogênicos

Estratégias similares estão sendo usadas no desenvolvimento de vacinas bacterianas. O exemplo mais importante de uma vacina atenuada é a BCG, que apresenta eficiência na proteção contra a tuberculose em crianças, porém bem menos no caso de adultos. A atual vacina BCG, que permanece sendo a vacina mais amplamente utilizada no mundo, foi obtida a partir de um isolado patogênico de *Mycobacterium bovis* e transferida ao laboratório no início do Século XX. Desde então, várias cepas geneticamente diversas de BCG têm surgido. O nível de proteção alcançado pela BCG é extremamente variável, de nenhuma proteção em alguns países, como Malawi, até de 50-80% no Reino Unido. Considerando que a tuberculose permanece um dos principais agentes de morte do mundo, existe uma necessidade urgente para uma nova vacina, porém também existem substanciais obstáculos para alcançá-la. Uma abordagem é mutar ou deletar aleatoriamente vários genes de virulência, por exemplo, para produzir uma variante, conhecida como auxotrófica, que necessite de um suprimento externo de um nutriente essencial que a bactéria tipo selvagem possa produzir sozinha.

15-25 Os peptídeos sintéticos dos antígenos protetores podem desencadear imunidade protetora

Uma nova via para o desenvolvimento de vacinas que não depende de administrar o organismo integral, tanto morto como atenuado, em uma vacina, é a identificação dos epítomos peptídicos de células T que estimulam a imunidade protetora. Isso pode ser obtido de duas formas. Uma possibilidade é sintetizar sistematicamente peptídeos sobrepostos de proteínas imunogênicas e testar um de cada vez para sua capacidade de estimular a imunidade protetora. Uma abordagem alternativa, não menos árdua – a imunogenética “reversa” –, tem sido usada para desenvolver uma vacina contra a malária (Figura 15.31). Vimos essa abordagem na Seção 15-16 no contexto de caracterização de antígenos tumorais. O genoma inteiro de *Plasmodium falciparum*, principal causador da malária fatal, tem sido sequenciado e serve como base para encontrar uma vacina efetiva. Com base nessa informação, os peptídeos que aumentam as respostas de células T protetoras e humorais estão sendo identificados.

A imunogenicidade dos epítomos peptídicos de células T depende de suas associações específicas a variantes polimórficas particulares de moléculas do MHC. O ponto inicial dos estudos sobre malária foi uma associação entre a molécula do MHC de classe I humana, HLA-B53, e a resistência à malária cerebral – uma com-

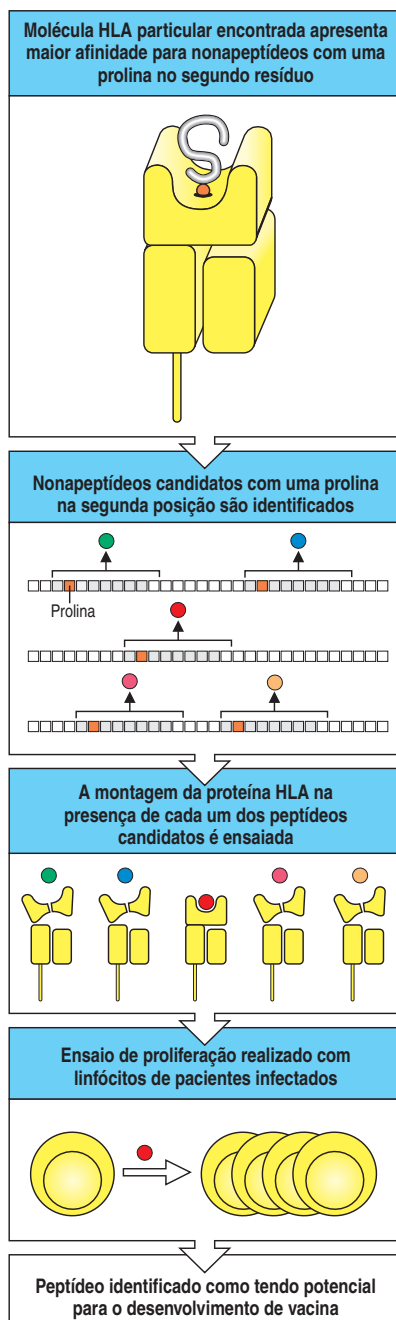


Figura 15.31 A imunogenética “reversa” pode ser usada para identificar epítomos de células T protetoras contra doenças infecciosas. Estudos populacionais mostraram que a variante do MHC de classe I HLA-B53 está associada à resistência à malária cerebral. Os nonapeptídeos próprios foram eluídos do HLA-B53, descobrindo-se que apresentavam forte preferência pela prolina na segunda posição. As sequências de nonapeptídeos candidatos, contendo prolina na posição 2, foram, então, identificadas em várias sequências protei-

cas da malária e sintetizadas. Esses nonapeptídeos sintéticos foram, então, testados para ver se encaixavam bem na fenda do peptídeo do HLA-B53, estudando se o HLA-B53 iria se agrupar para formar um heterodímero estável de superfície celular na presença do peptídeo. O teste das sequências peptídicas identificadas por essa abordagem foi realizado para verificar se elas induziam a proliferação de células T de pacientes infectados com malária. Essas sequências figuram como bons candidatos para a incorporação em vacinas.

plicação relativamente rara da infecção, que, em geral, é fatal. A hipótese é que essas moléculas do MHC são protetoras, pois apresentam peptídeos particularmente eficientes em evocar os linfócitos T citotóxicos. Um modo direto de identificar os peptídeos relevantes é eluí-los das moléculas do MHC de células infectadas com o patógeno. No HLA-B53, uma elevada proporção dos peptídeos eluídos possuía uma prolina no segundo de seus nove aminoácidos; essa informação foi usada para identificar candidatos a peptídeos protetores de quatro proteínas do *Plasmodium falciparum* expressas na fase inicial da infecção dos hepatócitos, uma importante fase da infecção para ser visada em uma resposta imune efetiva. Um dos peptídeos candidatos, do antígeno-1 do estágio hepático, é reconhecido pelas células T citotóxicas quando ligado ao HLA-B53.

Essa abordagem está sendo ampliada para outras moléculas do MHC de classe I e II, associadas a respostas imunes protetoras contra a infecção. Recentemente, um epítipo peptídico protetor foi eluído de moléculas do MHC de classe II de macrófagos infectados com *Leishmania* e usado como guia para isolar o gene de *Leishmania*. O gene foi, então, usado para fazer uma vacina, à base de proteínas, que instruiu os camundongos de linhagens suscetíveis para respostas à infecção por *Leishmania*.

Esses resultados mostraram-se consideravelmente promissores, mas também ilustram um dos principais problemas dessa abordagem. Um peptídeo malárico que é restrito ao HLA-B53 pode não ser imunogênico em um indivíduo que não possui o HLA-B53: de fato, isso presumivelmente responde pela suscetibilidade aumentada desses indivíduos às infecções naturais. Devido ao polimorfismo muito elevado das moléculas do MHC em seres humanos, será necessário identificar painéis de epítopos de células T protetores e construir vacinas contendo arranjos desses epítopos para que elas protejam a maioria de uma população suscetível.

Existem outros problemas com as vacinas peptídicas. Os peptídeos não são fortemente imunogênicos, e é particularmente difícil gerar respostas específicas ao MHC de classe I por imunização *in vivo* com peptídeos. Uma abordagem a esse problema é integrar os peptídeos por engenharia genética a proteínas carreadoras dentro de um vetor viral, como os antígenos do centro da hepatite B, os quais, então, são processados *in vivo* através das vias naturais de processamento de antígenos. Uma segunda técnica possível é o uso de ISCOMs (complexos estimuladores imunes). Estes são transportadores lipídicos que atuam como adjuvantes, mas apresentam toxicidade mínima. Eles induzem poderosas respostas humorais e mediadas por células, tanto em modelos animais de infecção como em humanos, apesar do seu mecanismo de ação ainda não estar esclarecido. Outra abordagem para enviar peptídeos protetores é a manipulação genética de microrganismos infecciosos para criar vacinas que estimulem a imunidade sem causar doença. Vírus de plantas, que não são patogênicos para humanos, são uma nova fonte de vetores para vacinas, pois eles podem ser manipulados para incorporar peptídeos estranhos na proteína encapsulada viral. O sucesso desta estratégia reside na correta identificação dos antígenos peptídicos protetores, assim como na imunogenicidade natural da vacina. Camundongos têm sido protegidos contra um desafio letal com vírus da raiva por meio da alimentação com folhas de espinafre infectadas pelo vírus do mosaico da alfafa recombinante que possuem um peptídeo do vírus da raiva incorporado.

15-26 A via de vacinação é um importante determinante de sucesso

A maioria das vacinas é administrada por injeção. Essa via tem duas desvantagens: a primeira de ordem prática, e a segunda, imunológica. As injeções são dolorosas e caras, requerendo agulhas, seringas e um aplicador treinado. Elas são impopulares junto ao receptor, reduzindo a aceitação da vacina, e a vacinação em massa por esse método é trabalhosa. O problema imunológico é que a injeção não é a via mais eficaz na estimulação de uma resposta imune apropriada, já que não imita a via usual de entrada da maioria dos patógenos contra os quais a vacinação é dirigida.

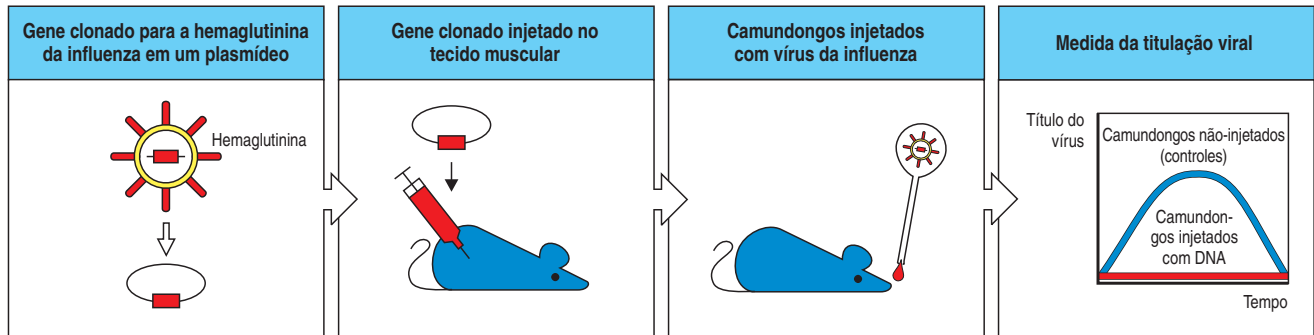
Muitos patógenos importantes infectam as superfícies mucosas ou penetram no corpo através delas. Os exemplos incluem os microrganismos respiratórios, como *Bordetella pertussis*, rinovírus e vírus da gripe, e os microrganismos entéricos, como *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* enteropatogênica e *Shigella*. Vacinas vivas atenuadas administradas por via intranasal contra o vírus da gripe induzem anticorpos de mucosa, que são mais eficientes do que anticorpos sistêmicos no controle de infecção do trato respiratório superior. Entretanto, os anticorpos sistêmicos induzidos por injeção são efetivos no controle da doença do trato respiratório inferior e são responsáveis por uma severa morbidade e mortalidade nesta doença. Assim, um objetivo mais realista para qualquer vacina da gripe pandêmica é prevenir a doença do trato respiratório inferior, porém aceitar o fato de que a enfermidade moderada não será prevenida.

A potência dessa abordagem de mucosas é ilustrada pela efetividade das vacinas de vírus da poliomielite vivo atenuado. A vacina Sabin consiste em três cepas atenuadas de vírus da poliomielite e é altamente imunogênica. Além disso, assim como a doença da poliomielite em si pode ser transmitida pela contaminação fecal de piscinas públicas e outras falhas de higiene, a vacina pode ser transmitida de um indivíduo para outro pela via orofecal. A infecção com *Salmonella*, da mesma forma, estimula uma poderosa resposta imune mucosa e sistêmica.

As regras da imunidade da mucosa são pouco compreendidas. Por um lado, a apresentação de antígenos proteicos solúveis pela via oral frequentemente resulta em tolerância, que é importante devido à enorme carga de antígenos alimentares e veiculados pelo ar que são apresentados ao intestino e ao trato respiratório (ver Capítulo 11). A capacidade de induzir tolerância pela administração oral de antígenos está sendo explorada como mecanismo terapêutico para reduzir as respostas imunes indesejadas (ver Seção 15-13). Por outro lado, o sistema imune da mucosa é capaz de responder a infecções mucosas, como coqueluche, cólera e pólio, que penetram por via oral. Assim, as proteínas desses organismos, que estimulam as respostas imunes, são de especial interesse. Um grupo de proteínas fortemente imunogênicas nas superfícies mucosas é uma série de toxinas bacterianas que têm a propriedade de se ligarem a células eucarióticas e são resistentes a proteases. Um achado recente de importância prática potencial é que algumas dessas moléculas, como a toxina termolábil de *E. coli* e a toxina pertussis, possuem propriedades adjuvantes que são retidas mesmo quando a molécula relacionada é modificada por engenharia genética para eliminar suas propriedades tóxicas. Essas moléculas podem ser usadas como adjuvantes para vacinas orais ou nasais. Em camundongos, a insuflação nasal de uma dessas toxinas mutantes com o toxoide tetânico resultou no desenvolvimento de proteção contra o desafio letal com a toxina do tétano.

15-27 A imunidade protetora pode ser induzida pela injeção muscular de DNA que codifica antígenos microbianos e citocinas humanas

O mais recente desenvolvimento na vacinação foi uma surpresa até mesmo para os cientistas que inicialmente desenvolveram esse método. A história começou com tentativas de utilizar plasmídeos bacterianos não-replicantes codificando proteínas para terapia gênica: as proteínas expressas por esses plasmídeos *in vivo* estimulavam uma resposta imune. Quando o DNA que codifica um imunógeno viral é injetado via intramuscular, ele leva ao desenvolvimento de respostas de anticorpos e de células T citotóxicas que permitem ao camundongo rejeitar um desafio posterior com o vírus integral (Figura 15.32). Essa resposta não parece lesar o tecido muscular, é segura e eficaz e, como utiliza apenas um único gene microbiano ou DNA codificante para um conjunto de peptídeos antigênicos, não apresenta risco de infecção ativa. Esse procedimento foi denominado **vacinação de DNA**. O DNA recoberto por projéteis metálicos diminutos pode ser aplicado por uma pistola “biolística” (balística biológica), de modo que várias partículas metálicas penetram no músculo através da pele. Essa técnica mostrou ser efetiva em animais e pode ser aceitável para imunização em massa. Uma mistura com plasmídeos que



codificam citocinas como IL-12, IL-23 ou GM-CSF torna a imunização com genes que codificam antígenos protetores muito mais efetiva (ver Seção 15-22). O DNA CpG não-metilado é um ligante para TLR-9, e os alvos para as vacinas de DNA são provavelmente células dendríticas, e outras células apresentadoras de antígenos, que capturam e expressam o DNA, sofrendo ativação por meio do TLR-9 no processo. Vacinas de DNA começam a ser testadas em ensaios clínicos para a prevenção de malária, de gripe e do HIV.

15-28 A eficácia de uma vacina pode ser aumentada dirigindo-a para os locais de apresentação de antígenos

Um modo importante de aumentar a efetividade de uma vacina é dirigir-la eficientemente para as células apresentadoras de antígeno. Esse é um mecanismo de ação importante dos adjuvantes de vacinas. Existem três abordagens complementares. A primeira é impedir a proteólise do antígeno quando este está se dirigindo para as células apresentadoras de antígeno. A preservação da estrutura do antígeno é um motivo importante pelo qual tantas vacinas são administradas por injeção, em vez de por via oral, que expõe a vacina à digestão no intestino. A segunda e a terceira abordagens são dirigir a vacina seletivamente, uma vez dentro do organismo, para as células apresentadoras de antígeno e desenvolver métodos de engenharia genética para a captação seletiva da vacina nas vias de processamento de antígeno dentro das células.

As técnicas para aumentar a captura de antígenos pelas células apresentadoras de antígeno incluem o revestimento do antígeno com manose, para aumentar a captura pelos receptores de manose das células apresentadoras de antígeno, e apresentar o antígeno como um complexo imune, para tirar proveito da ligação do anticorpo e do complemento pelos receptores Fc e do complemento. Os efeitos da vacinação com DNA têm sido aperfeiçoados experimentalmente injetando-se DNA que codifica uma proteína de fusão contendo o antígeno acoplado ao CTLA-4. A proteína expressa, então, se ligará às células apresentadoras de antígeno portadoras de B7, o receptor do CTLA-4.

Uma série mais complicada de estratégias envolve o direcionamento dos antígenos da vacina seletivamente para as vias de apresentação de antígeno dentro da célula. Por exemplo, o antígeno do papiloma vírus humano E7 foi ligado ao peptídeo sinal que tem como alvo uma proteína de membrana associada aos lisossomos e endossomos. Isso direciona o antígeno E7 diretamente aos compartimentos intracelulares nos quais os antígenos são clivados em peptídeos antes de sua ligação a moléculas do MHC de classe II (ver Seção 5-7). Um vírus de vacínia incorporando esse antígeno quimérico induziu uma resposta maior ao antígeno E7 do que o vírus vacínia incorporando o antígeno E7 selvagem isolado. O antígeno acoplado a anticorpos direcionados a receptores de células dendríticas tem levado a uma imunidade duradoura, fornecendo uma estratégia adicional para fazer com que a vacinação ative as células T.

Figura 15.32 Vacinação com DNA por meio da injeção de DNA codificando um antígeno protetor e citocinas diretamente no músculo. A hemaglutinina da influenza contém epítomos de células B e T. Quando um DNA plasmidial, contendo o gene para essa proteína, é injetado diretamente no músculo, ocorre uma resposta imune específica para a gripe, que consiste em anticorpos e células T CD8 citotóxicas. A resposta pode ser intensificada pela inclusão de um plasmídeo GM-CSF. O DNA plasmidial ligado às micropartículas metálicas é captado pelas células dendríticas do tecido muscular no qual os plasmídeos foram injetados, provocando uma resposta imune que envolve tanto anticorpos como células T citotóxicas.

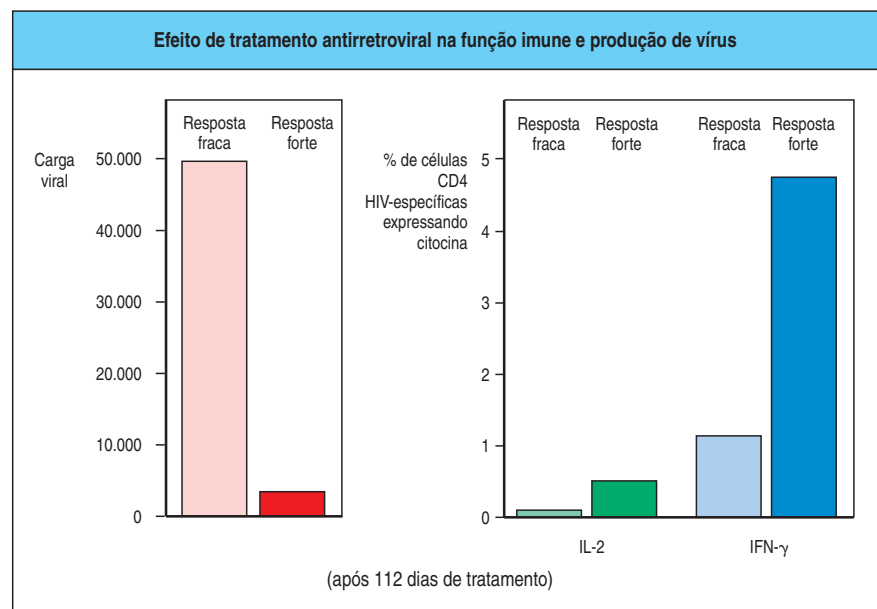
Um melhor entendimento dos mecanismos da imunidade de mucosa (ver Capítulo 11) levou ao desenvolvimento de técnicas que visam a antígenos das células M revestindo as placas de Peyer (ver Figura 1.20). Essas células epiteliais especializadas não possuem a barreira de mucina e as propriedades digestivas de outras células epiteliais mucosas. Em vez disso, elas podem ligar-se e endocitar macromoléculas e microrganismos, os quais são transcitados intactos e entregues ao tecido linfóide subjacente, e alguns patógenos têm como alvo as células M com o objetivo de entrar no corpo. O contra-ataque dos imunologistas é obter uma compreensão molecular detalhada desse mecanismo de patogênese bacteriana e subvertê-lo em um sistema de entrega de vacinas. Por exemplo, as proteínas fimbriais da membrana externa de *Salmonella typhimurium* têm um papel-chave na ligação dessas bactérias às células M. Pode ser que seja possível utilizar essas proteínas fimbriais ou, em última instância, apenas seus motivos de ligação, como agentes de direcionamento para as vacinas. Uma estratégia relacionada para estimular a captura das vacinas mucosas pelas células M é encapsular os antígenos em carreadores particulados, que são captados seletivamente pelas células M.

15-29 Uma questão importante é se a vacinação pode ser usada terapêuticamente para controlar infecções crônicas existentes

Existem muitas doenças crônicas nas quais a infecção persiste devido a uma falha do sistema imune em eliminar a doença. Essas podem ser divididas em dois grupos: aquelas infecções nas quais há uma resposta imune óbvia que fracassa em eliminar o organismo e aquelas nas quais a infecção parece ser invisível ao sistema imune, evocando uma resposta imune fracamente detectável.

Na primeira categoria, a resposta imune com frequência é parcialmente responsável pelos efeitos patogênicos. A infecção pelo helminto *Schistosoma mansoni* está associada a uma poderosa resposta do tipo T_H2 , caracterizada por altos níveis de IgE circulantes e eosinofilia tecidual, com uma resposta fibrótica nociva aos ovos de esquistossoma, levando à fibrose hepática. Outros parasitas conhecidos, como as espécies de *Plasmodium* e *Leishmania*, causam lesão, pois não são eliminados efetivamente pela resposta imune em muitos pacientes. As micobactérias que causam a tuberculose e a lepra produzem infecção intracelular persistente; uma resposta T_H1 ajuda a conter essas infecções, mas também causa formação de granuloma e necrose tecidual (ver Figura 8.44).

Figura 15.33 Vacinação com células dendríticas carregadas com HIV substancialmente reduz a carga viral e gera imunidade de célula T. Quadro à esquerda: a carga viral é mostrada para uma resposta fraca transitória ao tratamento (cor-de-rosa); a barra em vermelho representa indivíduos que fizeram uma forte e duradoura resposta. Quadro à direita: produção de IL-2 e interferon- γ por células T CD4 para indivíduos que fizeram uma resposta fraca ou forte. A produção dessas citocinas, indicando atividade de célula T, está correlacionada à resposta ao tratamento.



Entre os vírus, as infecções de hepatite B e C são em geral seguidas por um estado de portador viral persistente e lesão hepática, resultando em morte por hepatite ou por hepatoma. A infecção pelo HIV, como vimos no Capítulo 12, persiste apesar de uma resposta imune subsequente. Em uma triagem preliminar envolvendo pacientes infectados pelo HIV, a vacinação de células dendríticas terapêutica reduziu a carga viral em 80%, e em quase metade dos pacientes essa supressão de viremia durou mais de um ano. As células dendríticas derivadas da medula óssea dos próprios pacientes foram carregadas com HIV quimicamente inativado. Após a imunização com essas células, uma robusta resposta de células T ao HIV foi observada e associada à produção de IL-2 e IFN- γ (Figura 15.33).

Existe uma segunda categoria de infecção crônica, predominantemente viral, na qual a resposta imune falha em eliminar a infecção devido à invisibilidade relativa do agente infeccioso ao sistema imune. Um bom exemplo é o herpes simples tipo 2, que é transmitido por via venérea e se torna latente no tecido nervoso, causando herpes genital, a qual é, com frequência, recorrente. Essa invisibilidade parece ser causada por uma proteína viral, ICP-47, que se liga ao complexo TAP (ver Seção 5-2) e inibe o transporte de peptídeos ao retículo endoplasmático nas células infectadas. Assim, os peptídeos virais não são apresentados ao sistema imune pelas moléculas do MHC de classe I. Outro exemplo nessa categoria de infecção crônica são as verrugas genitais, causadas por certos papilomavírus, contra as quais muito pouca resposta imune é estimulada. Em circunstâncias nas quais a imunidade está reduzida, como após um transplante de medula, as células T específicas para os antígenos virais têm sido utilizadas para tratar ou prevenir infecções por citomegalovírus ou EBV, vírus que permanecem dormentes em hospedeiros imunocompetentes, mas que são fatais quando a imunidade está comprometida. Existe um investimento farmacêutico substancial na vacinação terapêutica, porém ainda é muito cedo para saber se alcançaremos o sucesso.

15-30 A modulação do sistema imune pode ser usada para inibir as respostas imunopatológicas a agentes infecciosos

A outra abordagem para a imunoterapia de infecções crônicas é tentar incentivar ou modificar a resposta imune do hospedeiro utilizando citocinas ou anticorpos anticitocinas. O tratamento experimental da lepra dá alguma esperança de que esta estratégia possa ter sucesso: pode-se eliminar certas lesões da lepra pela injeção de citocinas diretamente na lesão, o que causa reversão do tipo de lepra observado. A terapia por citocinas também se tem mostrado efetiva experimentalmente no tratamento da infecção estabelecida por leishmaniose quando combinada a um fármaco antiparasitário. Em camundongos infectados com *Leishmania* e subsequentemente tratados com uma combinação de farmacoterapia e IL-12, a resposta imune desviou-se de um padrão T_H2 para T_H1 em um número de indivíduos, e a infecção foi eliminada. Na maioria dos estudos em animais, porém, parece que a citocina, ou o anticorpo anticitocina, necessita estar presente no primeiro encontro com o antígeno para modular a resposta efetivamente. Por exemplo, na leishmaniose experimental em camundongos, os animais BALB/c suscetíveis injetados com anticorpo anti-IL-4 (para suprimir o efeito indutor de T_H2 de IL-4) no momento da infecção a eliminam (Figura 15.34). Contudo, se a administração do anticorpo anti-IL-4 é adiada em apenas uma semana, existe crescimento progressivo do parasita e uma resposta dominante T_H2 , que não elimina a infecção (ver Seção 10-5).

A abordagem com citocinas está sendo explorada como um meio de inibir as respostas imunes nocivas a uma série de infecções importantes. Como vimos na Seção 15-29, a patogênese da fibrose hepática, na esquistossomose, resulta da poderosa resposta T_H2 . A coadministração de ovos de *S. mansoni* junto a IL-12 não protege os camundongos da infecção subsequente com cercárias de *S. mansoni*, mas tem um efeito notável na redução da formação de granulomas hepáticos e fibrose em resposta aos ovos. Os níveis de IgE estão reduzidos, com eosinofilia

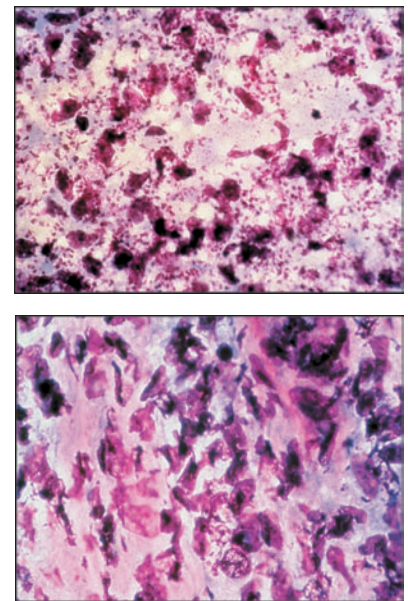


Figura 15.34 O tratamento com anticorpo anti-IL-4 no momento da infecção por *Leishmania major* permite que camundongos normalmente suscetíveis eliminem a infecção. O quadro superior mostra um corte corado com hematoxilina-eosina da pata de um camundongo da linhagem BALB/c infectado com *Leishmania major* (pequenos pontos vermelhos). Um grande número de parasitas está presente nos macrófagos do tecido. O quadro inferior mostra uma preparação semelhante de um camundongo infectado no mesmo experimento, mas tratado simultaneamente com uma única injeção de anticorpo monoclonal anti-IL-4. Poucos parasitas estão presentes. (Fotografias cortesia de R.M. Locksley.)

tecidual reduzida, e a resposta de citocinas indica a ativação das células T_H1 , em vez de T_H2 . Embora esses resultados indiquem que talvez seja possível usar uma combinação de antígeno e citocinas para prevenir as consequências patológicas de doenças contra as quais uma vacina completamente protetora ainda não está disponível, isso não resolveria o problema se esta estratégia fosse aplicada de maneira eficaz em pacientes cuja infecção já tenha sido estabelecida.

Resumo

Os maiores triunfos da imunologia moderna vieram da vacinação, que erradicou ou praticamente eliminou várias doenças humanas. Até agora, a manipulação isolada é a mais bem-sucedida do sistema imune, pois tira proveito da sua especificidade e indutibilidade naturais. Contudo, existem muitas doenças infecciosas importantes para as quais ainda não há vacinas eficazes. As vacinas mais efetivas baseiam-se em microrganismos vivos atenuados, mas apresentam algum risco e são potencialmente letais aos indivíduos imunossuprimidos ou imunodeficientes. Busca-se uma melhoria das técnicas para o desenvolvimento de vacinas vivas atenuadas ou de vacinas à base de componentes imunogênicos dos patógenos. A maioria das vacinas virais atuais baseia-se em vírus vivos atenuados, mas muitas vacinas bacterianas consistem em componentes do microrganismo, incluindo os componentes da toxina que ele produz. A imunogenicidade desses componentes pode ser aumentada pela conjugação a uma proteína. As vacinas com base em epítopos peptídicos ainda estão em estágio experimental e apresentam o problema de o peptídeo provavelmente ser específico para variantes particulares das moléculas do MHC às quais ele deve ligar-se, sendo também muito fracamente imunogênicas. A imunogenicidade de uma vacina depende frequentemente de adjuvantes que podem auxiliar, direta ou indiretamente, a ativar as células apresentadoras de antígeno que são necessárias ao início das respostas imunes. Os adjuvantes ativam essas células por meio da ligação do sistema imune inato e provêm ligantes para receptores semelhantes ao Toll e outros nas células apresentadoras de antígenos. O desenvolvimento de vacinas orais é particularmente importante para estimular a imunidade aos muitos patógenos que penetram através da mucosa. As citocinas têm sido usadas experimentalmente como adjuvantes para reforçar a imunogenicidade de vacinas ou desviar a resposta imune para uma direção específica.

Resumo do Capítulo 15

Um dos grandes desafios futuros da imunologia é o controle da resposta imune, de modo que as respostas imunes indesejadas possam ser suprimidas, e as desejadas, estimuladas. Os métodos atuais para suprimir as respostas indesejadas baseiam-se, em grande extensão, em fármacos que suprimem indiscriminadamente a imunidade adaptativa, sendo, portanto, inerentemente falhos. Vimos que o sistema imune pode suprimir suas próprias respostas de modo antígeno-específico, e, estudando esses eventos reguladores endógenos, é possível planejar estratégias para manipular respostas específicas, poupando a competência imune geral. Isso deve permitir o desenvolvimento de novos tratamentos que suprimem seletivamente as respostas que levam à alergia, à autoimunidade ou à rejeição de órgãos transplantados. Da mesma forma, à medida que compreendemos mais sobre os tumores e agentes infecciosos, melhores estratégias devem tornar-se disponíveis para mobilizar o sistema imune contra o câncer e a infecção. Para tanto, precisamos aprender mais sobre a indução da imunidade e a biologia do sistema imune e aplicar esse conhecimento à doença humana.

Teste seu conhecimento

- 15.1 Como as células T reguladoras podem ser induzidas para tratar doença autoimune e transplante?
- 15.2 Quais são os papéis dos anticorpos no tratamento de doenças?
- 15.3 Quais as estratégias que existem para induzir a tolerância na autoimunidade?
- 15.4 Discuta a questão de o quanto a imunoterapia é uma abordagem real no tratamento de tumores.
- 15.5 Como os tumores escapam do sistema imune?
- 15.6 O que é um adjuvante e como ele funciona?
- 15.7 Discuta a importância da imunidade grupal.
- 15.8 Como as vacinas podem tratar infecções estabelecidas?
- 15.9 Discuta os diferentes usos da Ig CTLA-4 e de anticorpos anti-CTLA.

Referências gerais

- Ada, G.: **Vaccines and vaccination.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:1042–1053.
- Curtiss, R., III: **Bacterial infectious disease control by vaccine development.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:1061–1066.
- Feldmann, M., and Steinman, L.: **Design of effective immunotherapy for human autoimmunity.** *Nature* 2005, **435**:612–619.
- Goodnow, C.C.: **Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune diseases.** *Lancet* 2001, **357**:2115–2121.
- Steinman, L., and Zamvil, S.S.: **Virtues and pitfalls of EAE for the development of therapies for multiple sclerosis.** *Trends Immunol.* 2005, **26**:565–571.
- Ulmer, J.B., and Liu, M.A.: **Ethical issues for vaccines and immunization.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:291–296.
- Yu, X., Carpenter, P., and Anasetti, C.: **Advances in transplantation tolerance.** *Lancet* 2001, **357**:1959–1963.

Referências por seção

- 15-1 Os corticosteroides são poderosos fármacos anti-inflamatórios que alteram a transcrição de muitos genes**
- Boumpas, D.T., Chrousos, G.P., Wilder, R.L., Cupps, T.R., and Balow, J.E.: **Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates.** *Ann. Intern. Med.* 1993, **119**:1198–1208.
- Galon, J., Franchimont, D., Hiroi, N., Frey, G., Boettner, A., Ehrhart-Bornstein, M., O'Shea, J.J., Chrousos, G.P., Bornstein, S.R.: **Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells.** *FASEB J.* 2002, **16**:61–71.
- Kampa, M., and Castanas, E.: **Membrane steroid receptor signaling in normal and neoplastic cells.** *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, **246**:76–82.
- Rhen, T., and Cidlowski J.A.: **Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs.** *N. Engl. J. Med.* 2005, **353**:1711–1723.

15-2 Os fármacos citotóxicos causam imunossupressão matando as células em divisão e causando sérios efeitos colaterais

- Aarbakke, J., Janka-Schaub, G., and Elion, G.B.: **Thiopurine biology and pharmacology.** *Trends Pharmacol. Sci.* 1997, **18**:3–7.
- Allison, A.C., and Eugui, E.M.: **Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection.** *Transplantation* 2005, **80** (Suppl):S181–S190.
- O'Donovan, P., Perrett, C.M., Zhang, X., Montaner, B., Xu, Y.Z., Harwood, C.A., McGregor, J.M., Walker, S.L., Hanaoka, F., Karran, P.: **Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage.** *Science* 2005, **309**:1871–1874.
- Taylor, A.L., Watson, C.J., and Bradley, J.A.: **Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy.** *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005, **56**:23–46.
- Zhu, L.P., Cupps, T.R., Whalen, G., and Fauci, A.S.: **Selective effects of cyclophosphamide therapy on activation, proliferation, and differentiation of human B cells.** *J. Clin. Invest.* 1987, **79**:1082–1090.

15-3 Ciclosporina A, tacrolimus (FK506) e rapamicina (sirolimus) são poderosos agentes imunossupressores que interferem na sinalização das células T

- Brazelton, T.R., and Morris, R.E.: **Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:710–720.
- Crabtree, G.R.: **Generic signals and specific outcomes: signaling through Ca^{2+} , calcineurin, and NF-AT.** *Cell* 1999, **96**:611–614.

15-4 Os fármacos imunossupressores são sondas valiosas das vias de sinalização intracelular em linfócitos

- Battaglia, M., Stabilini, A., and Roncarolo, M.G.: **Rapamycin selectively expands $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{FoxP3}^+$ regulatory T cells.** *Blood* 2005, **105**:4743–4748.
- Bierer, B.E., Mattila, P.S., Standaert, R.F., Herzenberg, L.A., Burakoff, S.J., Crabtree, G., and Schreiber, S.L.: **Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilin and either FK506 or rapamycin.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, **87**:9231–9235.
- Brown, E.J., and Schreiber, S.L.: **A signaling pathway to translational control.** *Cell* 1996, **86**:517–520.
- Crespo, J.L., and Hall, M.N.: **Elucidating TOR signaling and rapamycin action: lessons from *Saccharomyces cerevisiae*.** *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2002, **66**:579–591.
- Gingras, A.C., Raught, B., and Sonenberg, N.: **Regulation of translation initiation by FRAP/mTOR.** *Genes Dev.* 2001, **15**:807–826.

15-5 Anticorpos contra moléculas de superfície celular têm sido utilizados para remover subpopulações específicas de linfócitos ou inibir a função celular

- Graca, L., Le Moine, A., Cobbold, S.P., and Waldmann, H.: **Antibody-induced transplantation tolerance: the role of dominant regulation.** *Immunol. Res.* 2003, **28**:181–191.
- Waldmann, H., and Hale, G.: **CAMPATH: from concept to clinic.** *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 2005, **360**:1707–1711.

15-6 A engenharia de anticorpos pode reduzir sua imunogenicidade em seres humanos

- Kim, S.J., Park, Y., and Hong, H.J.: **Antibody engineering for the development of therapeutic antibodies.** *Mol. Cells* 2005, **20**:17–29.
- Little, M., Kipriyanov, S.M., Le Gall, F., and Moldenhauer, G.: **Of mice and men: hybridoma and recombinant antibodies.** *Immunol. Today* 2000, **21**:364–370.

Winter, G., Griffiths, A.D., Hawkins, R.E., and Hoogenboom, H.R.: **Making antibodies by phage display technology.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:433–455.

15-7 Os anticorpos monoclonais podem ser utilizados para inibir a rejeição de aloenxertos

- Graca, L., Cobbold, S.P., and Waldmann, H.: **Identification of regulatory T cells in tolerated allografts.** *J. Exp. Med.* 2002, **195**:1641–1646.
- Graca, L., Thompson, S., Lin, C.Y., Adams, E., Cobbold, S.P., and Waldmann, H.: **Both $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ and $\text{CD4}^+\text{CD25}^-$ regulatory cells mediate dominant transplantation tolerance.** *J. Immunol.* 2002, **168**:5558–5565.
- Kingsley, C.I., Karim, M., Bushell, A.R., and Wood, K.J.: **$\text{CD25}^+\text{CD4}^+$ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses.** *J. Immunol.* 2002, **168**:1080–1086.
- Kirk, A.D., Burky, L.C., Batty, D.S., Baumgartner, R.E., Berning, J.D., Buchanan, K., Fechner, J.H., Jr., Germond, R.L., Kampen, R.L., Patterson, N.B., et al.: **Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates.** *Nat. Med.* 1999, **5**:686–693.
- Li, X.C., Strom, T.B., Turka, L.A., and Wells, A.D.: **T-cell death and transplantation tolerance.** *Immunity* 2001, **14**:407–416.
- Li, Y., Li, X.C., Zheng, X.X., Wells, A.D., Turka, L.A., and Strom, T.B.: **Blocking both signal 1 and signal 2 of T-cell activation prevents apoptosis of alloreactive T cells and induction of peripheral allograft tolerance.** *Nat. Med.* 1999, **5**:1298–1302.
- Lin, C.Y., Graca, L., Cobbold, S.P., and Waldmann, H.: **Dominant transplantation tolerance impairs CD8^+ T cell function but not expansion.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:1208–1213.
- Waldmann, H.: **Reprogramming the immune system.** *Immunol. Rev.* 2002, **185**:227–235.
- Waldmann, H.: **Therapeutic approaches for transplantation.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:606–610.

15-8 Agentes biológicos podem ser usados para aliviar e suprimir a doença autoimune

- Cyster, J.G.: **Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:127–159.
- Feldmann, M., and Maini, R.N.: **Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases.** *Nat. Med.* 2003, **9**:1245–1250.
- Hallegua, D.S., and Weisman, M.H.: **Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases.** *Ann. Rheum. Dis.* 2002, **61**:960–967.
- Idzko, M., Hammad, H., van Nimwegen, M., Kool, M., Muller, T., Soullie, T., Willart, M.A., Hijdra, D., Hoogsteden, H.C., and Lambrecht, B.N.: **Local application of FTY720 to the lung abrogates experimental asthma by altering dendritic cell function.** *J. Clin. Invest.* 2006, **116**:2935–2944.
- Mackay, C.R.: **New avenues for anti-inflammatory therapy.** *Nat. Med.* 2002, **8**:117–118.
- Miller, D.H., Khan, O.A., Sheremata, W.A., Blumhardt, L.D., Rice, G.P., Libonati, M.A., Willmer-Hulme, A.J., Dalton, C.M., Miszkil, K.A., and O'Connor, P.W.: **A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.** *N. Engl. J. Med.* 2003, **348**:15–23.
- Podolsky, D.K.: **Selective adhesion-molecule therapy and inflammatory bowel disease—a tale of Janus?** *N. Engl. J. Med.* 2005, **353**:1965–1968.
- Sandborn, W.J., and Targan, S.R.: **Biologic therapy of inflammatory bowel disease.** *Gastroenterology* 2002, **122**:1592–1608.

15-9 A depleção ou a inibição de linfócitos autorreativos pode tratar doenças autoimunes

- Coles, A., Deans, J., and Compston, A.: **Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from the bedside for the bench.** *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004, **106**:270–274.

- Edwards, J.C., Leandro, M.J., and Cambridge, G.: **B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: targeting of CD20.** *Curr. Dir. Autoimmun.* 2005, **8**:175–192.
- Rep, M.H., van Oosten, B.W., Roos, M.T., Ader, H.J., Polman, C.H., and van Lier, R.A.: **Treatment with depleting CD4 monoclonal antibody results in a preferential loss of circulating naive T cells but does not affect IFN- γ secreting TH1 cells in humans.** *J. Clin. Invest.* 1997, **99**:2225–2231.
- Singh, R., Robinson, D.B., and El-Gabalawy, H.S.: **Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines.** *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005, **17**:274–279.
- Willis, F., Marsh, J.C., Bevan, D.H., Killick, S.B., Lucas, G., Griffiths, R., Ouwehand, W., Hale, G., Waldmann, H., and Gordon-Smith, E.C.: **The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias.** *Br. J. Haematol.* 2001, **114**:891–898.
- Yazawa, N., Hamaguchi, Y., Poe, J.C., and Tedder, T.F.: **Immunotherapy using unconjugated CD19 monoclonal antibodies in animal models for B lymphocyte malignancies and autoimmune disease.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:15178–15783.
- Zaja, F., De Vita, S., Mazzaro, C., Sacco, S., Damiani, D., De Marchi, G., Michelutti, A., Baccarani, M., Fanin, R., and Ferraccioli, G.: **Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia.** *Blood* 2003, **101**:3827–3834.
- 15-10 A interferência em vias coestimuladoras para a ativação dos linfócitos pode ser um tratamento para a doença autoimune**
- Abrams, J.R., Kelley, S.L., Hayes, E., Kikuchi, T., Brown, M.J., Kang, S., Lebowitz, M.G., Guzzo, C.A., Jegasothy, B.V., Linsley, P.S., and Krueger, J.G.: **Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells.** *J. Exp. Med.* 2000, **192**:681–694.
- Aruffo, A., and Hollenbaugh, D.: **Therapeutic intervention with inhibitors of costimulatory pathways in autoimmune disease.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:683–686.
- Ellis, C.N., and Krueger, G.G.: **Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:248–255.
- Kraan, M.C., van Kuijk, A.W., Dinant, H.J., Goedkoop, A.Y., Smeets, T.J., de Rie, M.A., Dijkmans, B.A., Vaishnav, A.K., Bos, J.D., and Tak, P.P.: **Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis.** *Arthritis Rheum.* 2002, **46**:2776–2784.
- Lowes, M.A., Chamian, F., Abello, M.V., Fuentes-Duculan, J., Lin, S.L., Nussbaum, R., Novitskaya, I., Carbonaro, H., Cardinale, I., Kikuchi, T., et al.: **Increase in TNF- α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a).** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:19057–19062.
- 15-11 A indução de células T reguladoras por meio da terapia de anticorpos pode inibir a doença autoimune**
- Chatenoud, L.: **CD3-specific antibodies restore self-tolerance: mechanisms and clinical applications.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:632–637.
- Ehrenstein, M.R., Evans, J.G., Singh, A., Moore, S., Warnes, G., Isenberg, D.A., and Mauri, C.: **Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy.** *J. Exp. Med.* 2004, **200**:277–285.
- Hafler, D.A., Kent, S.C., Pietrusewicz, M.J., Khoury, S.J., Weiner, H.L., and Fukaura, H.: **Oral administration of myelin induces antigen-specific TGF- β 1 secreting T cells in patients with multiple sclerosis.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1997, **835**:120–131.
- Herold, K.C., Burton, J.B., Francois, F., Poumian-Ruiz, E., Glandt, M., and Bluestone, J.A.: **Activation of human T cells by FcR nonbinding anti-CD3 mAb, hOKT3 γ 1(Ala-Ala).** *J. Clin. Invest.* 2003, **111**:409–418.
- Herold, K.C., Hagopian, W., Auger, J.A., Poumian-Ruiz, E., Taylor, L., Donaldson, D., Gitelman, S.E., Harlan, D.M., Xu, D., Zivin, R.A., et al.: **Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**:1692–1698.
- Masteller, E.L., and Bluestone, J.A.: **Immunotherapy of insulin-dependent diabetes mellitus.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:652–659.
- Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., Bordignon, C., Narula, S., and Levings, M.K.: **Type 1 T regulatory cells.** *Immunol. Rev.* 2001, **182**:68–79.
- 15-12 Um número de fármacos comumente utilizados apresentam propriedades imunomodulatórias**
- van Etten, E., and Mathieu, C.: **Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts.** *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005, **97**:93–101.
- Youssef, S., Stuve, O., Patarroyo, J.C., Ruiz, P.J., Radosevich, J.L., Hur, E.M., Bravo, M., Mitchell, D.J., Sobel, R.A., Steinman, L., et al.: **The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease.** *Nature* 2002, **420**:78–84.
- 15-13 A administração controlada de antígenos pode ser usada para manipular a natureza de uma resposta antígeno-específica**
- Diabetes Prevention Trial: Type 1 Diabetes Study Group: **Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**:1685–1691.
- Liblau, R., Tisch, R., Bercovici, N., and McDevitt, H.O.: **Systemic antigen in the treatment of T-cell-mediated autoimmune diseases.** *Immunol. Today* 1997, **18**:599–604.
- Magee, C.C., and Sayegh, M.H.: **Peptide-mediated immunosuppression.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:669–675.
- Steinman, L., Utz, P.J., and Robinson, W.H.: **Suppression of autoimmunity via microbial mimics of altered peptide ligands.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005, **296**:55–63.
- Weiner, H.L.: **Oral tolerance for the treatment of autoimmune diseases.** *Annu. Rev. Med.* 1997, **48**:341–351.
- 15-14 O desenvolvimento de tumores transplantáveis em camundongos levou à descoberta de respostas imunes protetoras contra os tumores**
- Jaffee, E.M., and Pardoll, D.M.: **Murine tumor antigens: is it worth the search?** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:622–627.
- 15-15 Os tumores podem evitar a rejeição de muitas formas**
- Ahmadzadeh, M., and Rosenberg, S.A.: **IL-2 administration increases CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in cancer patients.** *Blood* 2006, **107**:2409–2414.
- Bodmer, W.F., Browning, M.J., Krausa, P., Rowan, A., Bicknell, D.C., and Bodmer, J.G.: **Tumor escape from immune response by variation in HLA expression and other mechanisms.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993, **690**:42–49.
- Dunn, G.P., Old, L.J., and Schreiber, R.D.: **The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting.** *Immunity* 2004, **21**:137–148.
- Girardi, M., Oppenheim, D.E., Steele, C.R., Lewis, J.M., Glusac, E., Filler, R., Hobby, P., Sutton, B., Tigelaar, R.E., and Hayday, A.C.: **Regulation of cutaneous malignancy by $\gamma\delta$ T cells.** *Science* 2001, **294**:605–609.
- Ikedo, H., Lethe, B., Lehmann, F., van Baren, N., Baurain, J.F., de Smet, C., Chambost, H., Vitale, M., Moretta, A., Boon, T., et al.: **Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor.** *Immunity* 1997, **6**:199–208.
- Koopman, L.A., Corver, W.E., van der Slik, A.R., Giphart, M.J., and Fleuren, G.J.: **Multiple genetic alterations cause frequent and heterogeneous human**

- histocompatibility leukocyte antigen class I loss in cervical cancer.** *J. Exp. Med.* 2000, **191**:961–976.
- Ochsenbein, A.F., Klenerman, P., Karrer, U., Ludewig, B., Pericin, M., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: **Immune surveillance against a solid tumor fails because of immunological ignorance.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999, **96**:2233–2238.
- Ochsenbein, A.F., Sierro, S., Odermatt, B., Pericin, M., Karrer, U., Hermans, J., Hemmi, S., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: **Roles of tumour localization, second signals and cross priming in cytotoxic T-cell induction.** *Nature* 2001, **411**:1058–1064.
- Pardoll, D.: **T cells and tumours.** *Nature* 2001, **411**:1010–1012.
- Tada, T., Ohzeki, S., Utsumi, K., Takiuchi, H., Muramatsu, M., Li, X.F., Shimizu, J., Fujiwara, H., and Hamaoka, T.: **Transforming growth factor- β -induced inhibition of T cell function. Susceptibility difference in T cells of various phenotypes and functions and its relevance to immunosuppression in the tumor-bearing state.** *J. Immunol.* 1991, **146**:1077–1082.
- Torre Amione, G., Beauchamp, R.D., Koeppen, H., Park, B.H., Schreiber, H., Moses, H.L., and Rowley, D.A.: **A highly immunogenic tumor transfected with a murine transforming growth factor type β 1 cDNA escapes immune surveillance.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990, **87**:1486–1490.
- Wang, H.Y., Lee, D.A., Peng, G., Guo, Z., Li, Y., Kiniwa, Y., Shevach, E.M., and Wang, R.F.: **Tumor-specific human CD4⁺ regulatory T cells and their ligands: implications for immunotherapy.** *Immunity* 2004, **20**:107–118.
- 15-16 Os linfócitos T podem reconhecer antígenos específicos em tumores humanos, e a transferência adotiva de células T está sendo testada em pacientes com câncer**
- Boon, T., Coulie, P.G., and Van den Eynde, B.: **Tumor antigens recognized by T cells.** *Immunol. Today* 1997, **18**:267–268.
- Chaux, P., Vantomme, V., Stroobant, V., Thielemans, K., Corthals, J., Luiten, R., Eggermont, A.M., Boon, T., and van der Bruggen, P.: **Identification of MAGE-3 epitopes presented by HLA-DR molecules to CD4⁺ T lymphocytes.** *J. Exp. Med.* 1999, **189**:767–778.
- Clark, R.E., Dodi, I.A., Hill, S.C., Lill, J.R., Aubert, G., Macintyre, A.R., Rojas, J., Bourdon, A., Bonner, P.L., Wang, L., *et al.*: **Direct evidence that leukemic cells present HLA-associated immunogenic peptides derived from the BCR-ABL b3a2 fusion protein.** *Blood* 2001, **98**:2887–2893.
- Comoli, P., Pedrazzoli, P., Maccario, R., Basso, S., Carminati, O., Labirio, M., Schiavo, R., Secondino, S., Frasson, C., Perotti, C., *et al.*: **Cell therapy of Stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein-Barr virus-targeted cytotoxic T lymphocytes.** *J. Clin. Oncol.* 2005, **23**:8942–8949.
- de Smet, C., Lurquin, C., Lethe, B., Martelange, V., and Boon, T.: **DNA methylation is the primary silencing mechanism for a set of germ line- and tumor-specific genes with a CpG-rich promoter.** *Mol. Cell. Biol.* 1999, **19**:7327–7335.
- Disis, M.L., and Cheever, M.A.: **HER-2/neu oncogenic protein: issues in vaccine development.** *Crit. Rev. Immunol.* 1998, **18**:37–45.
- Disis, M.L., and Cheever, M.A.: **Oncogenic proteins as tumor antigens.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:637–642.
- Dudley, M.E., Wunderlich, J.R., Yang, J.C., Sherry, R.M., Topalian, S.L., Restifo, N.P., Royal, R.E., Kammula, U., White, D.E., Mavroukakis, S.A., *et al.*: **Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma.** *J. Clin. Oncol.* 2005, **23**:2346–2357.
- Michalek, J., Collins, R.H., Durrani, H.P., Vacklavkova, P., Ruff, L.E., Douek, D.C., and Vitetta, E.S.: **Definitive separation of graft-versus-leukemia- and graft-versus-host-specific CD4⁺ T cells by virtue of their receptor β loci sequences.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:1180–1184.
- Morris, E.C., Tsallios, A., Bendle, G.M., Xue, S.A., and Stauss, H.J.: **A critical role of T cell antigen receptor-transduced MHC class I-restricted helper T cells in tumor protection.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:7934–7939.
- Robbins, P.F., and Kawakami, Y.: **Human tumor antigens recognized by T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:628–636.
- 15-17 Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais, isolados ou ligados a toxinas, podem controlar o crescimento do tumor**
- Alekshun, T., and Garrett, C.: **Targeted therapies in the treatment of colorectal cancers.** *Cancer Control* 2005, **12**:105–110.
- Bagshawe, K.D., Sharma, S.K., Burke, P.J., Melton, R.G., and Knox, R.J.: **Developments with targeted enzymes in cancer therapy.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:579–583.
- Cragg, M.S., French, R.R., and Glennie, M.J.: **Signaling antibodies in cancer therapy.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:541–547.
- Fan, Z., and Mendelsohn, J.: **Therapeutic application of anti-growth factor receptor antibodies.** *Curr. Opin. Oncol.* 1998, **10**:67–73.
- Hortobagyi, G.N.: **Trastuzumab in the treatment of breast cancer.** *N. Engl. J. Med.* 2005, **353**:1734–1736.
- Houghton, A.N., and Scheinberg, D.A.: **Monoclonal antibody therapies—a ‘constant’ threat to cancer.** *Nat. Med.* 2000, **6**:373–374.
- Kreitman, R.J., Wilson, W.H., Bergeron, K., Raggio, M., Stetler-Stevenson, M., Fitzgerald, D.J., and Pastan, I.: **Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy-resistant hairy-cell leukemia.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:241–247.
- White, C.A., Weaver, R.L., and Grillo-Lopez, A.J.: **Antibody-targeted immunotherapy for treatment of malignancy.** *Annu. Rev. Med.* 2001, **52**:125–145.
- 15-18 A intensificação da resposta imune aos tumores pela vacinação é promissora para a prevenção e a terapia do câncer**
- Bendandi, M., Gocke, C.D., Kobrin, C.B., Benko, F.A., Sternas, L.A., Pennington, R., Watson, T.M., Reynolds, C.W., Gause, B.L., Duffey, P.L., *et al.*: **Complete molecular remissions induced by patient-specific vaccination plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor against lymphoma.** *Nat. Med.* 1999, **5**:1171–1177.
- Hellstrom, K.E., Gladstone, P., and Hellstrom, I.: **Cancer vaccines: challenges and potential solutions.** *Mol. Med. Today* 1997, **3**:286–290.
- Kugler, A., Stuhler, G., Walden, P., Zoller, G., Zobywalski, A., Brossart, P., Trefzer, U., Ullrich, S., Muller, C.A., Becker, V., *et al.*: **Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids.** *Nat. Med.* 2000, **6**:332–336.
- Li, Y., Hellstrom, K.E., Newby, S.A., and Chen, L.: **Costimulation by CD48 and B7-1 induces immunity against poorly immunogenic tumors.** *J. Exp. Med.* 1996, **183**:639–644.
- Melief, C.J., Offringa, R., Toes, R.E., and Kast, W.M.: **Peptide-based cancer vaccines.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:651–657.
- Morse, M.A., Chui, S., Hobeika, A., Lyerly, H.K., and Clay, T.: **Recent developments in therapeutic cancer vaccines.** *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005, **2**:108–113.
- Murphy, A., Westwood, J.A., Teng, M.W., Moeller, M., Darcy, P.K., and Kershaw, M.H.: **Gene modification strategies to induce tumor immunity.** *Immunity* 2005, **22**:403–414.

- Nestle, F.O., Banchereau, J., and Hart, D.: **Dendritic cells: on the move from bench to bedside.** *Nat. Med.* 2001, **7**:761–765.
- Pardoll, D.M.: **Cancer vaccines.** *Nat. Med.* 1998, **4**:525–531.
- Pardoll, D.M.: **Paracrine cytokine adjuvants in cancer immunotherapy.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:399–415.
- Phan, G.Q., Yang, J.C., Sherry, R.M., Hwu, P., Topalian, S.L., Schwartzentruber, D.J., Restifo, N.P., Haworth, L.R., Seipp, C.A., Freezer, L.J., *et al.*: **Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:8372–8377.
- Przepiorka, D., and Srivastava, P.K.: **Heat shock protein–peptide complexes as immunotherapy for human cancer.** *Mol. Med. Today* 1998, **4**:478–484.
- Ragghammar, P.: **Antitumoral effect of GM-CSF with or without cytokines and monoclonal antibodies in solid tumors.** *Med. Oncol.* 1996, **13**:167–176.
- Stanley, M.: **Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer.** *Br. J. Cancer* 2007, **96**:1320–1323.
- Steinman, R.M., and Pope, M.: **Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy.** *J. Clin. Invest.* 2002, **109**:1519–1526.
- 15-19 Existem várias exigências para uma vacina efetiva**
- Ada, G.L.: **The immunological principles of vaccination.** *Lancet* 1990, **335**:523–526.
- Anderson, R.M., Donnelly, C.A., and Gupta, S.: **Vaccine design, evaluation, and community-based use for antigenically variable infectious agents.** *Lancet* 1997, **350**:1466–1470.
- Gupta, R.K., Best, J., and MacMahon, E.: **Mumps and the UK epidemic 2005.** *BMJ* 2005, **330**:1132–1135.
- Levine, M.M., and Levine, O.S.: **Influence of disease burden, public perception, and other factors on new vaccine development, implementation, and continued use.** *Lancet* 1997, **350**:1386–1392.
- Nichol, K.L., Lind, A., Margolis, K.L., Murdoch, M., McFadden, R., Hauge, M., Magan, S., and Drake, M.: **The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **333**:889–893.
- Palese, P., and Garcia-Sastre, A.: **Influenza vaccines: present and future.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:9–13.
- Rabinovich, N.R., McInnes, P., Klein, D.L., and Hall, B.F.: **Vaccine technologies: view to the future.** *Science* 1994, **265**:1401–1404.
- 15-20 A história da vacinação contra *Bordetella pertussis* ilustra a importância do desenvolvimento de uma vacina efetiva que seja percebida como segura**
- Decker, M.D., and Edwards, K.M.: **Acellular pertussis vaccines.** *Pediatr. Clin. North Am.* 2000, **47**:309–335.
- Madsen, K.M., Hviid, A., Vestergaard, M., Schendel, D., Wohlfahrt, J., Thorsen, P., Olsen, J., and Melbye, M.: **A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **347**:1477–1482.
- Mortimer, E.A.: **Pertussis vaccines,** in Plotkin, S.A., and Mortimer, E.A.: *Vaccines*, 2nd edn. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1994.
- Poland, G.A.: **Acellular pertussis vaccines: new vaccines for an old disease.** *Lancet* 1996, **347**:209–210.
- 15-21 As vacinas conjugadas foram desenvolvidas como resultado da compreensão de como as células T e B colaboram em uma resposta imune**
- Kroll, J.S., and Booy, R.: ***Haemophilus influenzae*: capsule vaccine and capsulation genetics.** *Mol. Med. Today* 1996, **2**:160–165.
- Peltola, H., Kilpi, T., and Anttila, M.: **Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines.** *Lancet* 1992, **340**:592–594.
- Rosenstein, N.E., and Perkins, B.A.: **Update on *Haemophilus influenzae* serotype b and meningococcal vaccines.** *Pediatr. Clin. N. Am.* 2000, **47**:337–352.
- van den Dobbela, G.P., and van Rees, E.P.: **Mucosal immune responses to pneumococcal polysaccharides: implications for vaccination.** *Trends Microbiol.* 1995, **3**:155–159.
- 15-22 O uso de adjuvantes é outra abordagem importante para aumentar a imunogenicidade das vacinas**
- Alving, C.R., Koulchin, V., Glenn, G.M., and Rao, M.: **Liposomes as carriers of peptide antigens: induction of antibodies and cytotoxic T lymphocytes to conjugated and unconjugated peptides.** *Immunol. Rev.* 1995, **145**:5–31.
- Gupta, R.K., and Siber, G.R.: **Adjuvants for human vaccines—current status, problems and future prospects.** *Vaccine* 1995, **13**:1263–1276.
- Hartmann, G., Weiner, G.J., and Krieg, A.M.: **CpG DNA: a potent signal for growth, activation, and maturation of human dendritic cells.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999, **96**:9305–9310.
- Kersten, G.F., and Crommelin, D.J.: **Liposomes and ISCOMs.** *Vaccine* 2003, **21**:915–920.
- Persing, D.H., Coler, R.N., Lacy, M.J., Johnson, D.A., Baldrige, J.R., Hershberg, R.M., and Reed, S.G.: **Taking toll: lipid A mimetics as adjuvants and immunomodulators.** *Trends Microbiol.* 2002, **10**:S32–S37.
- Scott, P., and Trinchieri, G.: **IL-12 as an adjuvant for cell-mediated immunity.** *Semin. Immunol.* 1997, **9**:285–291.
- Takeda, K., Kaisho, T., and Akira, S.: **Toll-like receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:335–376.
- van Duin, D., Medzhitov, R., and Shaw, A.C.: **Triggering TLR signaling in vaccination.** *Trends Immunol.* 2005, **27**:49–55.
- Vogel, F.R.: **Immunologic adjuvants for modern vaccine formulations.** *Ann. NY Acad. Sci.* 1995, **754**:153–160.
- 15-23 As vacinas de vírus vivos atenuados normalmente são mais potentes do que as vacinas “mortas” e podem ser mais seguras com o emprego da tecnologia do DNA recombinante**
- Brochier, B., Kieny, M.P., Costy, F., Coppens, P., Bauduin, B., Lecocq, J.P., Languet, B., Chappuis, G., Desmettre, P., Afiademyany, K., *et al.*: **Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia–rabies vaccine.** *Nature* 1991, **354**:520–522.
- Murphy, B.R., and Collins, P.L.: **Live-attenuated virus vaccines for respiratory syncytial and parainfluenza viruses: applications of reverse genetics.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:21–27.
- Parkin, N.T., Chiu, P., and Coelingh, K.: **Genetically engineered live attenuated influenza A virus vaccine candidates.** *J. Virol.* 1997, **71**:2772–2778.

- Subbarao, K., Murphy, B.R., and Fauci, A.S.: **Development of effective vaccines against pandemic influenza.** *Immunity* 2006, **24**:5–9.
- 15-24 As vacinas bacterianas vivas atenuadas podem ser desenvolvidas pela seleção de mutantes incapacitados ou não-patogênicos**
- Guleria, I., Teitelbaum, R., McAdam, R.A., Kalpana, G., Jacobs, W.R., Jr., and Bloom, B.R.: **Auxotrophic vaccines for tuberculosis.** *Nat. Med.* 1996, **2**:334–337.
- Martin, C.: **The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG?** *Eur. Respir. J.* 2005, **26**:162–167.
- 15-25 Os peptídeos sintéticos dos antígenos protetores podem desencadear imunidade protetora**
- Alonso, P.L., Sacarlal, J., Aponte, J.J., Leach, A., Macete, E., Aide, P., Sigauque, B., Milman, J., Mandomando, I., Bassat, Q., *et al.*: **Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of *Plasmodium falciparum* disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial.** *Lancet* 2005, **366**:2012–2018.
- Berzofsky, J.A.: **Epitope selection and design of synthetic vaccines. Molecular approaches to enhancing immunogenicity and cross-reactivity of engineered vaccines.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993, **690**:256–264.
- Berzofsky, J.A.: **Mechanisms of T cell recognition with application to vaccine design.** *Mol. Immunol.* 1991, **28**:217–223.
- Canizares, M., Nicholson, L., and Lomonossoff, G.P.: **Use of viral vectors for vaccine production in plants.** *Immunol. Cell Biol.* 2005, **83**:263–270.
- Davenport, M.P., and Hill, A.V.: **Reverse immunogenetics: from HLA-disease associations to vaccine candidates.** *Mol. Med. Today* 1996, **2**:38–45.
- Hill, A.V.: **Pre-erythrocytic malaria vaccines: towards greater efficacy.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:21–32.
- Hoffman, S.L., Rogers, W.O., Carucci, D.J., and Venter, J.C.: **From genomics to vaccines: malaria as a model system.** *Nat. Med.* 1998, **4**:1351–1353.
- Modelska, A., Dietzschold, B., Sleysh, N., Fu, Z.F., Stepkowski, K., Hooper, D.C., Koprowski, H., and Yusibov, V.: **Immunization against rabies with plant-derived antigen.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, **95**:2481–2485.
- Sanders, M.T., Brown, L.E., Deliyannis, G., and Pearce, M.J.: **ISCOM-based vaccines: the second decade.** *Immunol. Cell Biol.* 2005, **83**:119–128.
- 15-26 A via de vacinação é um importante determinante de sucesso**
- Burnette, W.N.: **Bacterial ADP-ribosylating toxins: form, function, and recombinant vaccine development.** *Behring Inst. Mitt.* 1997, **98**:434–441.
- Douce, G., Fontana, M., Pizza, M., Rappuoli, R., and Dougan, G.: **Intranasal immunogenicity and adjuvant activity of site-directed mutant derivatives of cholera toxin.** *Infect. Immun.* 1997, **65**:2821–2828.
- Dougan, G.: **The molecular basis for the virulence of bacterial pathogens: implications for oral vaccine development.** *Microbiology* 1994, **140**:215–224.
- Dougan, G., Ghaem-Maghami, M., Pickard, D., Frankel, G., Douce, G., Clare, S., Dunstan, S., and Simmons, C.: **The immune responses to bacterial antigens encountered *in vivo* at mucosal surfaces.** *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 2000, **355**:705–712.
- Eriksson, K., and Holmgren, J.: **Recent advances in mucosal vaccines and adjuvants.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:666–672.
- Ivanoff, B., Levine, M.M., and Lambert, P.H.: **Vaccination against typhoid fever: present status.** *Bull. World Health Org.* 1994, **72**:957–971.
- Levine, M.M.: **Modern vaccines. Enteric infections.** *Lancet* 1990, **335**:958–961.
- 15-27 A imunidade protetora pode ser induzida pela injeção muscular de DNA que codifica antígenos microbianos e citocinas humanas**
- Donnelly, J.J., Ulmer, J.B., Shiver, J.W., and Liu, M.A.: **DNA vaccines.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:617–648.
- Gurunathan, S., Klinman, D.M., and Seder, R.A.: **DNA vaccines: immunology, application, and optimization.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:927–974.
- Wolff, J.A., and Budker, V.: **The mechanism of naked DNA uptake and expression.** *Adv. Genet.* 2005, **54**:3–20.
- 15-28 A eficácia de uma vacina pode ser aumentada dirigindo-a para os locais de apresentação de antígenos**
- Bonifaz, L.C., Bonnyay, D.P., Charalambous, A., Darguste, D.I., Fujii, S., Soares, H., Brimnes, M.K., Moltedo, B., Moran, T.M., and Steinman, R.M.: ***In vivo* targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination.** *J. Exp. Med.* 2004, **199**:815–824.
- Deliyannis, G., Boyle, J.S., Brady, J.L., Brown, L.E., and Lew, A.M.: **A fusion DNA vaccine that targets antigen-presenting cells increases protection from viral challenge.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:6676–6680.
- Hahn, H., Lane-Bell, P.M., Glasier, L.M., Nomellini, J.F., Bingle, W.H., Paranchych, W., and Smit, J.: **Pilin-based anti-*Pseudomonas* vaccines: latest developments and perspectives.** *Behring Inst. Mitt.* 1997, **98**:315–325.
- Neutra, M.R.: **Current concepts in mucosal immunity. V. Role of M cells in trans-epithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system.** *Am. J. Physiol.* 1998, **274**:G785–G791.
- Shen, Z., Reznikoff, G., Dranoff, G., and Rock, K.L.: **Cloned dendritic cells can present exogenous antigens on both MHC class I and class II molecules.** *J. Immunol.* 1997, **158**:2723–2730.
- Tan, M.C., Mommaas, A.M., Drijfhout, J.W., Jordens, R., Onderwater, J.J., Verwoerd, D., Mulder, A.A., van der Heiden, A.N., Scheidegger, D., Oomen, L.C., *et al.*: **Mannose receptor-mediated uptake of antigens strongly enhances HLA class II-restricted antigen presentation by cultured dendritic cells.** *Eur. J. Immunol.* 1997, **27**:2426–2435.
- Thomson, S.A., Burrows, S.R., Misko, I.S., Moss, D.J., Coupar, B.E., and Khanna, R.: **Targeting a polyepitope protein incorporating multiple class II-restricted viral epitopes to the secretory/endocytic pathway facilitates immune recognition by CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes: a novel approach to vaccine design.** *J. Virol.* 1998, **72**:2246–2252.
- 15-29 Uma questão importante é se a vacinação pode ser usada terapêuticamente para controlar infecções crônicas existentes**
- Burke, R.L.: **Contemporary approaches to vaccination against herpes simplex virus.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1992, **179**:137–158.
- Grange, J.M., and Stanford, J.L.: **Therapeutic vaccines.** *J. Med. Microbiol.* 1996, **45**:81–83.
- Hill, A., Jugovic, P., York, I., Russ, G., Bennink, J., Yewdell, J., Ploegh, H., and Johnson, D.: **Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity.** *Nature* 1995, **375**:411–415.
- Lu, W., Arraes, L.C., Ferreira, W.T., and Andrieu, J.M.: **Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection.** *Nat. Med.* 2004, **10**:1359–1365.
- Modlin, R.L.: **Th1–Th2 paradigm: insights from leprosy.** *J. Invest. Dermatol.* 1994, **102**:828–832.
- Plebanski, M., Proudfoot, O., Pouniotis, D., Coppel, R.L., Apostolopoulos, V., and Flanery, G.: **Immunogenetics and the design of *Plasmodium falciparum* vaccines for use in malaria-endemic populations.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:295–301.
- Reiner, S.L., and Locksley, R.M.: **The regulation of immunity to *Leishmania major*.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:151–177.

- Stanford, J.L.: **The history and future of vaccination and immunotherapy for leprosy.** *Trop. Geogr. Med.* 1994, **46**:93–107.
- 15-30 A modulação do sistema imune pode ser usada para inibir as respostas imunopatológicas a agentes infecciosos**
- Biron, C.A., and Gazzinelli, R.T.: **Effects of IL-12 on immune responses to microbial infections: a key mediator in regulating disease outcome.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:485–496.
- Grau, G.E., and Modlin, R.L.: **Immune mechanisms in bacterial and parasitic diseases: protective immunity versus pathology.** *Curr. Opin. Immunol.* 1991, **3**:480–485.
- Kaplan, G.: **Recent advances in cytokine therapy in leprosy.** *J. Infect. Dis.* 1993, **167** (Suppl 1):S18–S22.
- Locksley, R.M.: **Interleukin 12 in host defense against microbial pathogens.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993, **90**:5879–5880.
- Murray, H.W.: **Interferon- γ and host antimicrobial defense: current and future clinical applications.** *Am. J. Med.* 1994, **97**:459–467.
- Sher, A., Gazzinelli, R.T., Oswald, I.P., Clerici, M., Kullberg, M., Pearce, E.J., Berzofsky, J.A., Mosmann, T.R., James, S.L., and Morse, H.C.: **Role of T-cell derived cytokines in the downregulation of immune responses in parasitic and retroviral infection.** *Immunol. Rev.* 1992, **127**:183–204.
- Sher, A., Jankovic, D., Cheever, A., and Wynn, T.: **An IL-12-based vaccine as an approach for preventing immunopathology in schistosomiasis.** *Ann. NY Acad. Sci.* 1996, **795**:202–207.

Evolução do Sistema Imune

16

Começamos este livro com uma visão geral da imunologia e do seu fascínio para os cientistas durante todo o Século XX. Neste capítulo, reexaminaremos a maquinaria básica da imunologia, analisando a sua evolução durante os últimos anos. Iniciaremos, como no início deste livro, com o sistema imune inato, que apresenta alguns aspectos tão antigos quanto os primeiros organismos multicelulares. Após, veremos a fascinante questão sobre como o sistema imune tem evoluído e a habilidade em reconhecer e reagir ao aumento do número de diferentes antígenos do universo de possíveis agentes patogênicos.

Devemos distinguir a imunidade inata e a adaptativa pela maneira que o organismo codifica as moléculas que reconhecem patógenos. A resposta imune inata usa receptores codificados diretamente no genoma, e nas espécies que consideramos tão distantes entre si – humanos e camundongos – o número destes receptores é limitado. O receptor semelhante ao Toll e as proteínas NOD descritas no Capítulo 2 são exemplos desse limitado repertório de receptores de reconhecimento de patógenos. A imunidade adaptativa vence essa limitação pela geração de um repertório muito maior de receptores clonais – na forma de anticorpos e receptores de células T – produzidos por meio de rearranjos somáticos descritos no Capítulo 5. Pelo fato de isso resultar em um aumento significativo na diversidade de reconhecimento de antígenos, chamamos este tipo de repertório de antecipação, no sentido de que é grande o suficiente para antecipar o encontro com aparentemente uma infinita quantidade de antígenos.

Até recentemente, pensava-se que a antecipação, ou imunidade adaptativa, surgiu exclusivamente nos vertebrados mandibulados, pelas ações dos genes da *RAG1* e da *RAG2* que são exclusivas para este grupo. Novas descobertas obrigaram-nos a mudar esse ponto de vista. Agora reconhecemos que esse grande repertório de moléculas que atua na resposta imune pode ser gerado por diferentes tipos de mecanismos genéticos em organismos tão diversos como insetos, equinodermos, moluscos e vertebrados não-mandibulados (agnatos). Assim como veremos mais adiante neste capítulo, alguns organismos aumentam a diversidade para o reconhecimento de patógenos simplesmente por meio de um enorme aumento no número de receptores codificados por células somáticas – um sistema imune inato altamente elaborado. Entretanto, outras espécies, incluindo a mosca das frutas *Drosophila melanogaster*, aumentando a diversidade na sua resposta ainda mais, mas utilizam mecanismos genéticos diferente do rearranjo somático. Finalmente, um sistema de rearranjo somático que produz “anticorpos” solúveis semelhantes a proteínas, mas isso é distinto do rearranjo RAG-dependente V(D)J encontrado em vertebrados mandibulados – as lampreias e os peixes-bruxa.

Assim, devemos ver o nosso próprio sistema imune adaptativo, o dos vertebrados mandibulados, como apenas uma solução para o problema imenso de geração de diversos sistemas de reconhecimento de patógenos. A essência da imunidade adaptativa já não pode ser definida como a posse do rearranjo V(D)J em linfócitos. Preferivelmente, é a geração de um repertório de antecipação de moléculas efetoras bastante diversificado, por meio de qualquer mecanismo, bem como a seleção clonal a partir deste repertório de respostas efetoras que podem mudar durante toda a vida do organismo.

Evolução do sistema imune inato

16-1 A evolução do sistema imune pode ser estudada pela comparação de genes expressos em diferentes espécies

Parece-nos que o conceito de um sistema imune – a defesa do indivíduo contra agentes infecciosos – é onipresente, porque todos os organismos são atacados por patógenos, e a seleção natural irá sempre prover uma pressão para desenvolver proteção contra eles. Assim, até mesmo as bactérias têm alguma proteção contra parasitas (plasmídeos) e patógenos (bacteriófagos) que possam infectá-las: são as enzimas de restrição, que clivam o DNA que entra, e os sistemas de modificação, que alteram o próprio DNA da bactéria, de modo que as enzimas não possam clivá-lo. Entretanto, é pouco provável que esses sistemas tenham qualquer efeito direto nos organismos superiores, porém as bactérias também produzem peptídeos antimicrobianos, que são ativos contra bactérias rivais, e esse tipo de defesa do hospedeiro tem um correlato em organismos multicelulares. Todavia, quando avaliamos as similaridades entre os organismos, devemos ter em mente a possibilidade de que eles possam representar uma evolução convergente – uma evolução independente de soluções similares para o mesmo problema. Os peptídeos antimicrobianos de organismos superiores podem, dessa forma, representar a evolução independente da mesma função, e não propriamente uma evolução direta a partir de um peptídeo ancestral comum na bactéria.

Nosso foco será a evolução de um sistema imune em organismos multicelulares que têm um corpo definido que pode ser invadido e colonizado por patógenos. O problema é que os estudos evolutivos de ancestrais diretos das espécies animais que existem hoje em dia já não estão disponíveis para estudo, e não podemos saber exatamente quais moléculas ou quais funções imunológicas estavam presentes nesses organismos. Isto não significa que não podemos saber nada sobre o passado evolutivo; entretanto, podemos fazer uso do fato de que a presença ou a ausência de componentes individuais do sistema imune em diferentes espécies lança luz sobre a sua história evolutiva

Quando estudamos a evolução de qualquer sistema biológico, como o sistema imune, faz-se a suposição básica de que se um gene é encontrado na mesma forma (ou similar) em duas espécies diferentes, então esse gene também deve estar presente no ancestral comum àquelas espécies. Quanto mais uma espécie diverge, mais distante é o ancestral comum. Uma “árvore” evolutiva mostrando os organismos discutidos neste capítulo e a ordem na qual as diferentes linhagens divergiram é apresentada na Figura 16.1. Assim, a divergência de plantas, a partir do seu ancestral comum com os animais, ocorreu antes da divergência da linhagem de insetos daquela que conduz para os deuterostomos (equinodermos e cordados). Os avanços no sequenciamento de DNA têm levado ao conhecimento de toda a sequência de uma série de organismos. Esta informação tem revelado uma enorme similaridade nas estratégias da imunidade inata em todos os filos, revelando uma inesperada diversidade de resposta. Agrupamentos quase completos de genomas têm sido produzidas para muitos dos organismos apresentados na Figura

16.1, incluindo plantas (*Arabidopsis thaliana*), insetos (*Drosophila melanogaster*), equinodermos (*Strongylocentrotus purpuratus*), urocordados (*Ciona intestinalis* e *C. savignyi*), bem como muitas espécies de peixes, anfíbios (*Xenopus tropicalis*), pássaros (*Gallus gallus*) e mamíferos (*Homo sapiens*, *Mus musculus*).

Usando esta informação, somos capazes de traçar a evolução dos mecanismos de defesa do hospedeiro desde os nossos ancestrais mais remotos, como aqueles mecanismos que temos em comum com os insetos, por meio do nosso ancestral comum com os equinodermos e, finalmente, com nossos ancestrais comuns aos ascídios urocordados (tunicados ou ascídeos), um grupo irmão da linhagem que conduz aos vertebrados. Dentro dos vertebrados, podemos traçar o desenvolvimento das funções imunes dos agnatos (peixes não-mandibulados, como as lampreias e os peixes-bruxa), passando pelos peixes cartilaginosos (tubarões e arraias) até os peixes ósseos, então para os anfíbios, répteis e aves e, por fim, para os mamíferos. Em alguns casos ainda não sabemos se um determinado gene do sistema imune está presente em todos os grupos “intermediários”. Entretanto, se ele estiver presente em, por exemplo, mamíferos e invertebrados, então assumiríamos que ele também está presente (ou esteve uma vez) em todas as linhagens vertebradas. Uma conclusão contrária não é formulada de forma exata diretamente – quando um gene está ausente em uma espécie, consequentemente não deve estar presente no ancestral comum –, pois é possível que genes e funções sejam perdidos em linhagens individuais.

Um sistema imune inato é bem desenvolvido na mosca das frutas, *Drosophila melanogaster*, um organismo-modelo favorito para muitos aspectos da pesquisa biológica, e em vários outros invertebrados. O que a *Drosophila* compartilha com vertebrados são os receptores invariáveis da superfície da célula – os assim chamados receptores de padrões de reconhecimento –, que reconhecem padrões moleculares comuns de patógenos, e as vias de sinalização intracelular, que vão desde esses receptores até a ativação do fator de transcrição NFκB (ver Capítulos 2 e 6). Várias espécies animais multicelulares têm um cassete de genes que codificam para as proteínas dessa via. Isso nos faz acreditar que a ativação do NFκB é a via de sinalização original e central de ativação na imunidade inata, levando, por sua vez, à ativação de uma série de genes que dependem do NFκB para sua transcrição. Essa é uma via quase universal, que leva à ativação de vários sistemas diferentes de defesa do hospedeiro.

16-2 Peptídeos antimicrobianos são provavelmente as defesas imunes mais antigas

Uma forma de defesa do hospedeiro, encontrada tanto em plantas quanto em animais e, dessa forma, demarcando a separação das linhagens vegetal e animal, é a produção de peptídeos antimicrobianos. Existem vários peptídeos antimicrobianos diferentes com uma grande variedade de características físicas e químicas e efeitos sobre patógenos microbianos diferentes. Uma classe amplamente distribuída de peptídeos antimicrobianos são os pequenos peptídeos conhecidos como defensinas (ver Seção 2-3). Embora as estruturas precisas das defensinas sejam diferentes em mamíferos e em insetos e plantas (Figura 16.2), está claro que todas elas estão relacionadas estruturalmente e derivam do mesmo sistema

Figura 16.1 A história evolutiva dos organismos mencionados neste capítulo. A ramificação da “árvore” evolutiva esquemática mostrada aqui representa a ordem de divergência das diferentes linhagens, de modo que a linhagem dos vegetais divergiu do seu último ancestral comum com os animais antes da separação da linhagem de insetos, e assim por diante. Note que a árvore não mostra os momentos relativos

envolvidos. Os cordados (o filo que inclui os vertebrados) compreende os invertebrados urocordados (p. ex., tunicados) e os cefalocordados (p. ex., anfioxius) e os vertebrados agnatos (peixes não-mandibulados), os peixes cartilaginosos (Condricties), os peixes ósseos (Osteíctes), os anfíbios, os répteis, os pássaros e os mamíferos.

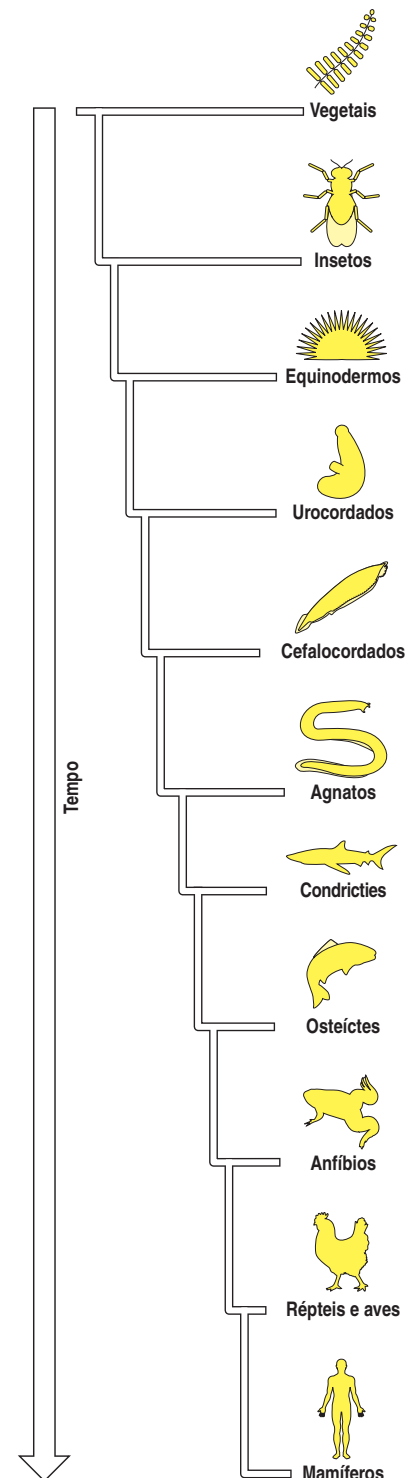
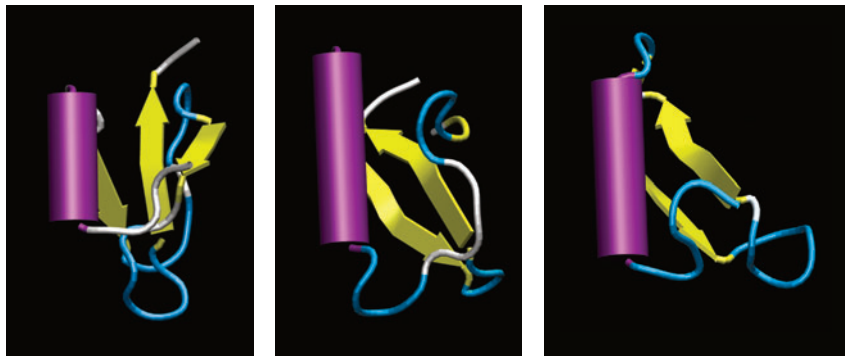


Figura 16.2 As defensas antimicrobianas de plantas, de insetos e de mamíferos estão estruturalmente relacionadas. As estruturas da defensina de planta AFP-1 do rabanete *Raphanus sativus* (quadro à esquerda), o peptídeo antimicrobiano de insetos drosomicina (quadro central) de *Drosophila* e a defensina β_2 humana (quadro à direita) são mostradas. As cores indicam a natureza da estrutura do peptídeo, com as α -hélices mostradas em roxo, e as fitas β , em amarelo. As regiões não-estruturais são mostradas em azulesverdeado; as alças são mostradas em branco. As três defensas têm uma estrutura similar, com um curto segmento de α -hélice repousando contra duas ou três fitas de folhas β antiparalelas, que têm sido conservadas desde antes da divergência dos reinos vegetal e animal.



ancestral de defesa do hospedeiro. Acredita-se que as próprias defensas atuem rompendo as membranas celulares de bactérias e fungos e o envelope de membrana de alguns vírus, embora algumas possam ser capazes de atravessar as membranas celulares de micróbios e entrar na célula.

A maioria dos organismos multicelulares produz diferentes defensas – a planta *Arabidopsis thaliana* produz 13, *Drosophila*, no mínimo 15, e, nos humanos, uma única célula do intestino pode produzir 21 defensas diferentes. As várias defensas possuem atividades distintas, algumas sendo ativas contra bactérias Gram-positivas e algumas contra bactérias Gram-negativas, ao passo que outras são específicas para patógenos de fungos. Organismos multicelulares também produzem outros tipos de peptídeos antimicrobianos.

A produção de peptídeos antimicrobianos por plantas e animais sugere que esse meio de defesa deva ter evoluído antes que essas duas linhagens divergissem. O precursor comum dos vegetais e animais provavelmente foi um organismo unicelular. Várias das outras linhagens que divergiram por volta daquele tempo são organismos eucarióticos unicelulares conhecidos como protistas (alguns dos quais, como protozoários parasitas, atualmente causam doenças em humanos). Não se sabe se peptídeos antimicrobianos estão presentes nos protistas existentes, assim como não está claro se peptídeos como estes teriam necessariamente uma função protetora nesses organismos. Vários protistas de vida livre consideram bactérias mais como uma fonte de alimento do que propriamente como uma ameaça ao seu bem-estar.

Entretanto, quando consideramos o comportamento das células fagocíticas em organismos multicelulares, como os macrófagos nos invertebrados, não é irracional especular que no mínimo alguns aspectos da imunidade inata evoluíram a partir dos mecanismos de alimentação fagocítica dos eucariotos unicelulares. Todos os vertebrados e vários invertebrados têm células fagocíticas que patrulham seus vasos sanguíneos e tecidos, como descrito no Capítulo 2, e que têm muito em comum com protistas, como as amebas. É possível que células fagocíticas em animais possam ter derivado de uma população de células que conservaram uma morfologia e um comportamento unicelular ancestral.

16-3 Receptores semelhantes ao Toll podem representar o mais primitivo sistema de reconhecimento de patógenos

Se peptídeos antimicrobianos são considerados uma forma de defesa mais primitiva contra infecção, então receptores que reconhecem patógenos e induzem a produção de peptídeos antimicrobianos são bons candidatos para estar entre os primeiros receptores dedicados à defesa do hospedeiro. Esses receptores foram descobertos e também parecem ser conservados por um longo período evolucionário. O receptor Toll, primeiramente descoberto na *Drosophila*, induz a expressão de vários mecanismos de defesa do hospedeiro, incluindo peptíde-

os antimicrobianos, atuando principalmente contra os patógenos de bactérias Gram-positivas e fungos patogênicos.

O gene para o receptor Toll foi primeiro identificado como um gene que atuava durante o desenvolvimento embrionário da *Drosophila* para especificar o padrão dorsoventral correto. Apenas mais tarde foi reconhecida a função do receptor Toll na defesa do hospedeiro no inseto adulto, reconhecidos pelo trabalho de outros cientistas, com a observação de que mutações em Toll ou nas proteínas de sinalização ativadas por Toll que afetavam a produção do peptídeo antimicrobiano drosomicina, e a consequente suscetibilidade da *Drosophila* a infecções por fungos. Mais tarde, homólogos ao Toll foram encontrados em outras espécies, de plantas a mamíferos, nos quais estão associados à resistência a infecções por vírus, bactérias e fungos. Nas plantas, assim como nos insetos, as proteínas semelhantes ao Toll estão envolvidas na produção de peptídeos antimicrobianos, indicando a sua antiga associação a esses meios de defesa do hospedeiro. Eles adquiriram funções adicionais nos vertebrados (ver Capítulo 2), mas, por causa de sua origem aparentemente antiga, são bons candidatos para, no mínimo, um tipo de receptor de patógeno primordial.

Seres humanos e camundongos têm em torno de 10 receptores semelhantes ao Toll, que reconhecem componentes de patógenos como bactérias, leveduras e a parede celular de fungos, flagelo bacteriano, RNA viral e DNA bacteriano (ver Figura 2.16). O primeiro receptor semelhante ao Toll identificado, agora conhecido como receptor 4 semelhante ao Toll (TLR-4), é necessário para produzir a resposta imune inata ao lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), um componente da superfície celular das bactérias Gram-negativas (ver Figura 2.14).

A via de sinalização pelo receptor Toll de *Drosophila* também parece ser conservada entre espécies amplamente diferentes, e existe uma boa correspondência entre seus componentes em *Drosophila* e mamíferos, como mostrado na Figura 16.3. O resultado final da via em *Drosophila* é a ativação dos fatores de transcrição da família Rel (homólogos dos fatores de transcrição NF κ B de mamíferos), que, então, deslocam-se para o núcleo para induzir uma nova transcrição gênica. Em *Drosophila*, os fatores de transcrição da família Rel envolvidos na indução dos peptídeos antimicrobianos parecem ser o fator de imunidade relacionado ao dorsal (DIF, *dorsal-related immunity factor*) e, em menor extensão, o fator de transcrição Dorsal. Um terceiro membro da família Rel, Relish, também induz a transcrição de peptídeos antimicrobianos, mas em resposta a uma via de sinalização diferente, que descreveremos mais adiante.

Drosophila Toll não reconhece diretamente produtos de patógenos, mas se liga a uma versão clivada de uma proteína própria, Spätzle. A sequência exata de eventos que levam à clivagem de Spätzle durante as respostas imunes da *Drosophila* não é conhecida, já que a via de ativação mais bem descrita opera durante a embriogênese, mas não tem papel nas funções de defesa do hospedeiro. A via da resposta imune parece envolver moléculas de reconhecimento de padrões específicos que interagem com serina proteases para iniciar a clivagem de Spätzle. Uma molécula dessas foi identificada, uma proteína codificada por um gene conhecido como *semmelweis* (em homenagem a **Ignaz Semmelweis**, um pioneiro na prevenção de infecções hospitalares). A proteína é um membro da família de proteínas que reconhecem peptideoglicanos (PGRPs) que se ligam a peptideoglicanos, componentes das paredes celulares das bactérias (ver Figura 2.14). A *Drosophila* tem cerca de 13 genes PGRP. A proteína codificada por *semmelweis*, a PGRP-SA, está envolvida no reconhecimento de bactérias Gram-positivas. Outra família de proteínas de *Drosophila*, as proteínas de ligação a bactérias Gram-negativas (GNBPs), que reconhecem glicanos ligados a β -1-3, também têm uma função no reconhecimento de fungos e algumas inesperadas bactérias Gram-positivas. A proteína GGBP1 coopera com a PGRP-SA no reconhecimento de peptideoglicanos de bactérias Gram-positivas. A proteína GGBP1 coopera com a PGRP-SA no reconhecimento de peptideoglicanos de bactérias Gram-positivas. A via de

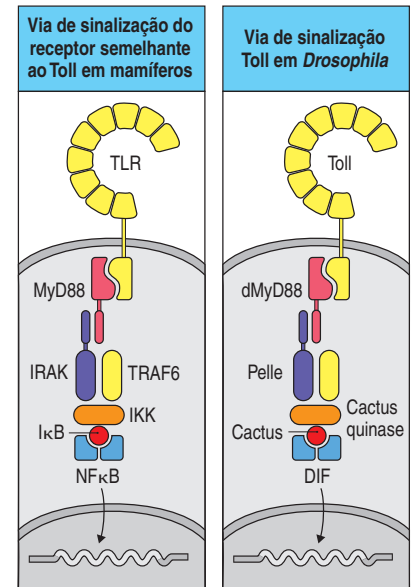


Figura 16.3 A comparação das vias de sinalização Toll na *Drosophila* e em mamíferos. Os componentes da via de sinalização do receptor semelhante ao Toll de mamíferos que culminam na ativação do NF κ B possuem paralelos diretos com os componentes da via de sinalização do receptor Toll da *Drosophila*. O domínio intracelular dos receptores semelhantes ao Toll interage com domínios homólogos na proteína adaptadora MyD88. Uma interação similar ocorre entre o domínio intracelular do Toll e a dMyD88. O próximo passo nas duas vias de sinalização ocorre via interação com os domínios de morte, entre MyD88 e IRAK, nas células de mamíferos, e entre dMyD88 e Pelle, na *Drosophila*. Tanto IRAK quanto Pelle são serina quinases. Nesse ponto, a via de sinalização dos mamíferos passa por uma adaptadora, a TRAF6, a qual é ativada pelo IRAK e, por sua vez, ativa a IKK. A IKK fosforila o inibidor do NF κ B, o I κ B, preparando-o para degradação e liberação do fator de transcrição dimérico ativo, NF κ B. Na *Drosophila*, são encontrados os homólogos de MyD88, de TRAF6 e de uma quinase que é homóloga ao IKK que fosforila o Cactus da *Drosophila*, iniciando sua degradação e liberação do dímero DIF, que é um membro da família NF κ B de fatores de transcrição.

reconhecimento ainda não foi identificada, mas a serina protease envolvida na detecção de infecções por fungos sim. Essa protease, chamada de Persephone, tem similaridades com as proteases da via de coagulação da hemolinfa de inseto (um fluido, de certa forma análogo ao soro sanguíneo dos vertebrados) e do sangue de mamíferos e parece ser ativado diretamente por um fator de virulência de fungo. Uma proteína de reconhecimento específica de fungo também pode ativar o Toll de uma forma análoga ao PGRP-SA, mas ainda não está claro se outra serina protease está envolvida nesta via.

Dos receptores de mamíferos semelhantes ao Toll, aquele cujo modo de reconhecimento se parece mais ao Toll de *Drosophila* pode ser TLR-4, que, em vez de ligar-se ao ligante bacteriano LPS diretamente, liga-se a ele indiretamente por meio de uma proteína solúvel de ligação a LPS, que, por sua vez, liga-se a TLR-4. Entretanto, uma comparação funcional mais relevante pode ser com o sistema do complemento, no qual a ativação proteolítica de uma série de proteases gera ligantes para os receptores da superfície da célula; no caso do complemento, esses receptores estão envolvidos na estimulação dos fagócitos (ver Capítulo 2). Embora o reconhecimento das especificidades de receptores semelhantes ao Toll de mamíferos agora pareça ser completamente determinado (ver Capítulo 2), ainda não está estabelecido como eles reconhecem componentes diretamente derivados de patógenos, como muitas vezes se presume, ou se isso requer componentes adicionais, como o Toll de *Drosophila* e o TLR-4. Em particular, não existe determinação estrutural de um receptor semelhante ao Toll de reconhecimento direto do ligante, apesar de uma interação direta entre o TLR-5 e seu flagelo ligante ter sido demonstrado por outros meios.

16-4 Receptores gênicos semelhantes ao Toll podem ter sofrido ampla diversificação em algumas espécies de invertebrados

Embora o sistema de receptores semelhantes ao Toll de mamíferos seja um pouco mais extenso do que em *Drosophila*, pelo menos um caso de uma maior diversificação desses receptores foi descoberto. A sequência do genoma do ouriço-do-mar *S.purpuratus* revela uma complexidade sem precedentes de reconhecimento da imunidade inata. Ao todo, o genoma do ouriço-do-mar contém 222 genes *TLR* diferentes; as especificidades das proteínas codificadas continuam a ser determinadas. Há também um aumento no número de proteínas que parecem estar envolvidas na sinalização desses receptores, com quatro genes semelhantes ao *MyD88* de mamíferos, que codifica uma molécula adaptadora (ver Seção 6-27). É interessante notar que, apesar do maior número de genes TLR, não há um aumento aparente no número de alvos posteriores, como a família dos fatores de transcrição NFκB, sugerindo que o resultado final da sinalização do receptor semelhante ao Toll no ouriço-do-mar seja muito semelhante a outros organismos.

A parte externa dos receptores semelhantes ao Toll é composta por uma série de domínios de proteínas chamados de **repetições ricas em leucina (LRRs)**. As múltiplas LRRs são pensadas de modo a formar um arcabouço geralmente adaptável para ligação e reconhecimento. No genoma do ouriço-do-mar, os 222 genes do TLR se dividem em duas grandes categorias: um pequeno conjunto de 11 genes divergentes e uma grande família de 211 genes, em que haja evidência de hipervariabilidade localizada em regiões específicas da LRR. Este fato e o grande número de pseudogenes nesta família foi tomado como prova da rápida evolução, o que poderia refletir a rápida mudança de especificidade do receptor. Isto contrasta com o limitado e estável repertório de receptores semelhantes ao Toll nos vertebrados, que reconhecem um número relativamente pequeno de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Entretanto, ainda não sabemos qual a especificidade de patógenos, no ouriço-do-mar em receptores semelhantes ao Toll, parece que neste grupo de organismos, a hipervariabilidade do domínio de LRR tem sido usada para gerar um sistema de reconhecimento de patógeno alta-

mente diversificado com base em receptores semelhantes ao Toll. Como veremos mais à frente, a mesma estratégia também tem surgido independentemente em linhagens de vertebrados.

Alguém poderia perguntar se esta enorme diversificação de reconhecimento de TLR implica uma forma primitiva de imunidade adaptativa no ouriço-do-mar. Não sabemos ainda como todos esses genes TLR são expressos em um tipo de célula imune, ou se são expressos em uma forma clonal restrita. No sistema imune adaptativo de mamíferos, receptores de antígenos de diferentes especificidades são expressos em clones individuais de linfócitos. Essa expressão clonal permite a característica da resposta imune muda, ao longo de toda a vida do organismo por seleção clonal de linfócitos, com particular especificidade. Nós não podemos dizer como a diversificação de receptores semelhantes ao Toll no ouriço-do-mar simplesmente tem levado a um aumento da capacidade de reconhecimento patogênico, ou se existem seleção e expansão clonal de células expressando receptores especiais semelhantes ao Toll, o que seria o começo de uma verdadeira imunidade adaptativa.

16-5 Um segundo sistema de reconhecimento em *Drosophila* homólogo à via do receptor TNF de mamíferos fornece proteção contra bactérias Gram-negativas

Em mamíferos, os receptores semelhantes ao Toll reconhecem uma variedade de patógenos, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, assim como fungos. Em *Drosophila*, o receptor Toll não parece estar envolvido no reconhecimento de bactérias Gram-negativas. Em vez dessa, uma segunda via, a **via Imd (imunodeficiência)**, é utilizada. Dois receptores que reconhecem bactérias Gram-negativas foram recentemente identificados em *Drosophila* e ambos são membros da família PGRP. Um é o PGRP-LC, que está associado à membrana da célula; o outro, PGRP-LE, é secretado. Algumas das etapas na via de sinalização desses receptores foram determinadas pela análise de mutantes de *Drosophila* que são suscetíveis a infecções com bactérias Gram-negativas, mas não Gram-positivas. A via Imd é surpreendentemente similar ao receptor do fator de necrose tumoral de mamíferos (TNF) que inicia uma nova transcrição gênica (Figura 16.4). A própria proteína Imd é homóloga à proteína RIP de ligação ao receptor TNF. O resultado final da via Imd é a ativação do fator de transcrição Relish, que ativa a expressão de vários genes da resposta imune, incluindo alguns dos quais codificam para os peptídeos antimicrobianos dipterina, atacina e cecropina; esses são distintos daqueles peptídeos induzidos pela sinalização de Toll. Dessa forma, as vias Toll e Imd ativam mecanismos efetores equivalentes para eliminar infecções. É provável que essas duas vias de sinalização distintas tenham surgido pela duplicação de uma via comum mais antiga de defesa do hospedeiro, mas é impossível dizer se essa via assemelha-se à via Toll ou à Imd. Nos mamíferos, entretanto, parece que as funções de defesa do hospedeiro pela via Imd foram tomadas pelos receptores equivalentes da via Toll.

16-6 Um sistema do complemento ancestral opsoniza patógenos para a captação por células fagocíticas

Um outro meio antigo da defesa do hospedeiro é representado pelo sistema do complemento (ver Capítulo 2). A função mais primitiva do complemento foi provavelmente a opsonização, que significa um aumento da eficiência de captação de patógenos pelos fagócitos que verificam os espaços do corpo animal. Antes mesmo de os componentes do complemento terem sido descobertos nos invertebrados, foi sugerido que um sistema do complemento primitivo poderia conter um mínimo de três componentes. O componente central seria C3, que seria ativado espontaneamente, já que ele está na via alternativa da ativação de complemento nos mamíferos atualmente (ver Seção 2-16). C3 ativado seria ligado ao fator B

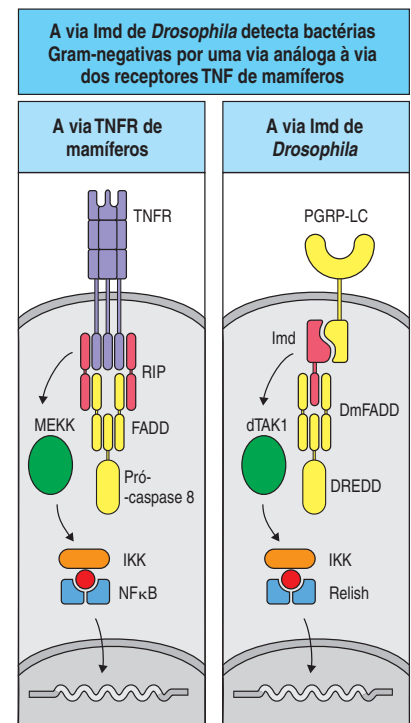


Figura 16.4 *Drosophila* detecta bactérias Gram-negativas pela via de receptores de sinalização Imd, que é análoga à via de receptores TNF de mamíferos. Os receptores TNF transduzem sinais que levam ou a uma nova expressão gênica ou à morte celular. Na via TNFR-I de mamíferos, a ligação do ligante ao receptor leva ao recrutamento dos adaptadores TRADD (proteína do domínio da morte associada ao receptor TNF, não mostrada aqui), que, por sua vez, recrutam FADD (proteína do domínio da morte associada a Fas), que leva à apoptose ou RIP (proteína de interação ao receptor) que é uma serina, treonina quinase. Cada uma dessas inicia diferentes vias de sinalização. FADD ativa a caspase-8, iniciando uma cascata de proteases que levam à apoptose, ao passo que RIP se liga e, por uma quinase separada, MEKK3, ativa a Iκ quinase IKK, levando, por final, à ativação de NFκB e à indução de nova expressão gênica. A via Imd parece ser homóloga à via TNFR de *Drosophila* e leva aos mesmos efeitos. A própria Imd é homóloga à RIP, DmFADD é homóloga à FADD e DREDD é homóloga à caspase-8. Nessa via, dTAK1 pode ser homóloga à MEKK3, ativando a quinase Iκ (IKK) e resultando na ativação do fator de transcrição Relish e na indução de vários genes imunorrelacionados, incluindo aqueles para defensas.

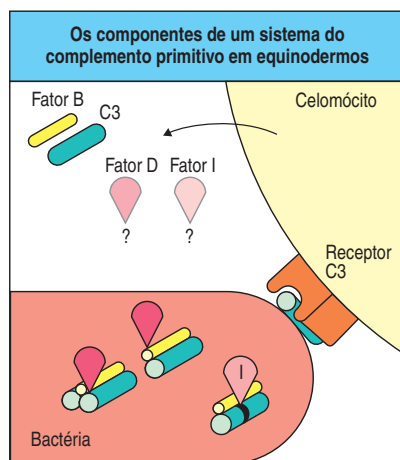


Figura 16.5 Os componentes de um sistema do complemento simples estão presentes nos equinodermos. O sistema do complemento de equinodermos assemelha-se à via alternativa de ativação do complemento de mamíferos. Os equinodermos possuem equivalentes dos componentes do complemento C3 e do fator B, que são produzidos pelos celomócitos, e também se acredita que possuam equivalentes do fator D e da proteína reguladora do complemento fator I. Nesse sistema, C3 ativado espontaneamente seria ligado à superfície de patógenos, onde, por sua vez, seria ligado ao fator B. A clivagem do fator B por uma protease no líquido celomático, um equivalente do fator D ainda não identificado, criaria a convertase de C3, C3bBb, que pode clivar e ativar muitas outras moléculas de C3. Como os celomócitos de equinodermos são fagócitos que prontamente captarão células revestidas com C3, acredita-se que eles devam expressar um receptor de C3. Finalmente, a convertase C3 é inativada por uma outra protease humoral não-identificada, que se acredita ser equivalente ao fator I.

equivalente, formando uma C3 convertase, que amplificaria o sinal original pela clivagem e ativação de muitas outras moléculas de C3. O terceiro componente desse sistema seria um receptor C3 expresso por fagócitos e capaz de ativar a fagocitose dos patógenos revestidos por C3.

Essa previsão surgiu com a descoberta dos componentes do complemento nos invertebrados, como mostrado na Figura 16.5. Um homólogo de C3 foi encontrado em equinodermos: ele é produzido por celomócitos de amebas, células fagocíticas no líquido celomático de equinodermos, sendo que sua expressão aumenta na presença de bactérias. Um homólogo do fator B também foi identificado em equinodermos. Nos mamíferos, o fator B é ativado por uma outra protease – fator D –, e, embora nenhum equivalente ao fator D tenha sido ainda identificado em equinodermos, o sítio no qual o fator D cliva é conservado no fator B de equinodermos. Assim, os equinodermos parecem possuir os componentes da alça de amplificação da via alternativa de ativação do complemento, na qual o C3 ativado espontaneamente se liga ao fator B, que é, então, clivado pelo fator D para criar uma C3 convertase ativa, que cliva mais C3. No que diz respeito à função do C3 clivado, apesar de nenhum receptor C3 de equinodermo ter sido identificado até agora, sabe-se que as células recobertas com C3 são captadas mais eficientemente do que as não-recobertas pelos fagócitos dos equinodermos, e, por isso, parece que existe nesses invertebrados um sistema do complemento opsonizante funcional equivalente ao sistema ancestral predito que não existe nos vertebrados.

A ativação espontânea de C3 e a sua amplificação pelo fator B apresentam o mesmo problema para equinodermos e mamíferos: como um sistema desses pode ser regulado para prevenir dano tecidual (ver Seção 2-17 e 2-22)? Como isso é alcançado em equinodermos não se sabe, embora exista uma evidência indireta para a presença de um “fator I” que pode inativar C3, e é possível que os genes relevantes e seus produtos reguladores do complemento estejam presentes, mas não tenham sido ainda identificados. O sítio de clivagem do fator I é conservado no C3 de equinodermos, e fragmentos de C3 consistentes com a clivagem naquele sítio podem ser encontrados no líquido celomático. Entretanto, nos equinodermos, as proteínas C3 e o fator B são produzidos pelas próprias células fagocíticas (ver Figura 16.5), e é possível que eles sejam secretados diretamente nas superfícies dos micróbios, tanto quanto as células T de mamíferos secretam suas moléculas efetoras diretamente na interface entre a célula T e o seu alvo. Nesse caso, a necessidade por proteínas reguladoras que previnam que o complemento ataque as próprias células do organismo seria menor.

Com o aparecimento dos cordados, os principais componentes do sistema do complemento parecem estar bem estabelecidos. No urocordado *Ciona*, para o qual a sequência completa do genoma foi determinada, foram identificados homólogos de C3 e fator B, assim como vários genes homólogos a integrinas, que poderiam codificar para receptores do complemento. Em outro urocordado, *Halocynthia*, sabe-se que um receptor semelhante a CR3 da família das integrinas tem uma função na fagocitose mediada por C3. O marcador característico de várias proteínas reguladoras do complemento de mamíferos é um pequeno domínio chamado de repetição consenso curta (SCR) ou repetição da proteína-controle do complemento (CCP) (ver Seção 2-22). Vários genes que codificam para proteínas que contêm esses domínios SCR foram identificados no genoma de *Ciona*, e espera-se que alguns tenham funções reguladoras do complemento.

Não se sabe o quão antigo é esse sistema do complemento opsonizante. Homólogos de C3 têm sido encontrados em invertebrados mais distantemente relacionados aos vertebrados do que são os equinodermos ou urocordados, notavelmente carangueijos-ferradura e *Drosophila*, mas suas funções não foram definidas. C3, que é clivado e ativado por serina proteases, está claramente relacionado evolutivamente e parece ter duplicado a partir do inibidor de serina proteases α_2 -macroglobulina. Em *Drosophila*, parecem existir, no mínimo, quatro homólogos a C3 contendo a ligação tioéster característica dessa família de

proteínas (ver Seção 2-15); essa ligação permite que a proteína ativada se ligue covalentemente à superfície do patógeno. Essas moléculas são conhecidas como **proteínas que contêm tioéster (TEPs)**.

Acredita-se que as TEPs tenham alguma função imune na *Drosophila*, pois a expressão de no mínimo três delas aumenta quando a *Drosophila* está infectada por bactérias. A *Drosophila* tem células fagocíticas (hemócitos) na hemolinfa, mas até agora não existe evidência para sugerir que exista qualquer atividade opsonizante na hemolinfa. Além disso, as TEPs são sintetizadas pelo corpo gorduroso da *Drosophila*, o equivalente ao fígado nos mamíferos, mais propriamente pelas próprias células fagocíticas, como é o caso para o homólogo de C3 de equinodermos. Assim, embora as TEPs de *Drosophila* estejam claramente relacionadas evolutivamente a C3, elas podem ter alguns papéis completamente diferentes. Uma imagem mais clara é revelada em outro inseto, o mosquito *Anopheles gambiae*, no qual uma proteína, a TEP-1, é produzida pelos hemócitos e é induzida em resposta à infecção. Em *Anopheles* também existe evidência direta da ligação da TEP-1 à superfície da bactéria e do envolvimento das TEPs na fagocitose de bactérias Gram-negativas. A origem do sistema do complemento pode, dessa forma, datar a separação remota dos Bilateria (animais multicelulares diferentes de esponjas e celenterados) em protostomos, que incluem os insetos, e em deuterostomos, que incluem os equinodermos e os cordados (e assim os vertebrados).

16-7 A via da lectina de ativação do complemento evoluiu nos vertebrados

Depois do seu aparecimento inicial, o sistema do complemento parece ter evoluído pela aquisição de novas vias de ativação, permitindo que as superfícies microbianas fossem marcadas especificamente. O primeiro desses novos sistemas de ativação do complemento a aparecer foi a via da ficolina, que está presente tanto nos vertebrados estreitamente relacionadas, em alguns invertebrados como os urocordados. As ficolinas estão relacionadas às colectinas (ver Seção 2-14), família à qual pertence a lectina que se liga à manose (MBL). Como as colectinas, as ficolinas têm um domínio semelhante ao colágeno e um domínio de ligação a carboidrato e formam uma estrutura multimérica semelhante a um “buquê de tulipas”. Entretanto, o domínio de ligação a carboidrato das ficolinas não está relacionado às lectinas do tipo C, como em MBL, mas é similar ao fibrinogênio. O domínio de ligação a carboidrato das ficolinas é capaz de ligar a N-acetilglucosamina como as MBL, embora esta última também seja capaz de ligar carboidratos contendo manose, os quais as ficolinas não reconhecem. Evolutivamente, as ficolinas parecem antedatar as colectinas, que foram primeiro vistas nos urocordados.

Tanto MBL quanto homólogos do componente C1q da via clássica do complemento, uma outra colectina, foram identificados no genoma de *Ciona*. Isso sugere que, na evolução da via clássica de ativação do complemento mediada por anticorpos (ver Seção 2-13), a molécula ancestral de imunoglobulina, que não apareceu até muito mais tarde na evolução, tomou vantagem de uma família de colectinas já diversificada, mais propriamente do que dirigiu a diversificação de C1q a partir de um ancestral semelhante à MBL.

A ativação do complemento por ficolinas e colectinas é mediada por serina proteases chamadas de MASPs (serina proteases associadas à MBL), que são capazes de clivar e ativar C2, C4 e C3. Nos vertebrados, duas MASPs diferentes – MASP1 e MASP2 – estão associadas às ficolinas e colectinas, o que também parece ser verdadeiro para as ficolinas de invertebrados. Dois homólogos de invertebrados distintos das MASPs de mamíferos foram identificados nas mesmas espécies ascídias a partir das quais as ficolinas foram identificadas. A especificidade das MASPs de invertebrados não foi determinada, mas é provável que elas sejam capazes de clivar e ativar C3. Esse sistema do complemento da ficolina de invertebrados, ilustrado na Figura 16.6, é funcionalmente idêntico às vias mediadas por ficolina e MBL encontradas nos mamíferos. Assim, o sistema do complemento mínimo dos equinodermos foi

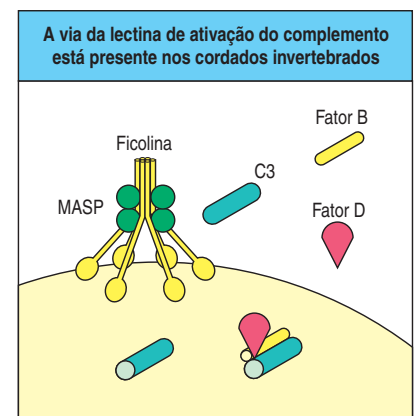


Figura 16.6 Uma via da lectina de ativação do complemento está presente nos cordados invertebrados. Uma via de ativação do complemento mediada por lectina foi definida em um ascídio urocordado. A ficolina, que utiliza um domínio semelhante ao fibrinogênio mais propriamente do que um domínio de lectina tipo C para ligar carboidratos ligantes sobre a superfície de um patógeno, está associada a serina proteases homólogas às serina proteases associadas à MBL, à MASP-1 e à MASP-2. A ligação de ficolina a uma superfície celular permite que MASPs clivem e ativem o C3. O C3b ativado se liga ao patógeno e inicia uma alça de amplificação, na qual o C3b ligado se liga ao fator B, permitindo que ele seja clivado pelo fator D para criar uma convertase C3, C3bBb, que cliva C3 para produzir mais C3b.

suplementado nos urocordados pelo recrutamento de um sistema de ativação específico, capaz de direcionar a deposição de C3 na superfície de micróbios. O sistema de ativação do complemento evoluiu ainda mais pela diversificação de uma colectina semelhante a C1q e suas MASP's associadas para se tornarem os componentes de iniciação (C1q, C1r e C1s) da via clássica do complemento. Isso somente poderia ocorrer depois da evolução das moléculas específicas de reconhecimento do antígeno do sistema imune adaptativo, a qual será discutida a seguir.

Resumo

O sistema imune inato existe para fornecer uma defesa inicial contra um ataque de patógenos e alertar o sistema imune adaptativo para o fato de que foi iniciada uma invasão por um patógeno. Essa dupla função parece atuar por uma via de sinalização ancestral, a via Toll, que há muito tempo antecede o sistema imune adaptativo e está presente em invertebrados e vertebrados. Em alguns organismos, o sistema imune inato foi amplamente diversificado pela expansão de receptores semelhantes ao Toll da família de ouriços-do-mar. As primeiras moléculas de defesa identificadas no organismo multicelular foram provavelmente os peptídeos antimicrobianos, que são produzidos tanto por vegetais quanto por animais. Outro componente do sistema inato dos animais, as células fagocíticas que eliminam patógenos invasores, poderiam ter tido suas origens em eucariotos unicelulares semelhantes a amebas. O sistema do complemento também precede os vertebrados, sendo encontrado em equinodermos e urocordados.

Evolução da resposta imune adaptativa

A evolução da imunidade adaptativa é um problema fascinante. Por um longo tempo, a origem da imunidade adaptativa era obscura, em parte porque ela pareceu surgir de repente como um sistema biológico completo, aproximadamente ao mesmo tempo que os vertebrados mandibulados. O panorama está começando a ficar mais claro, particularmente à medida que métodos moleculares são aplicados a uma variedade mais ampla de espécies. Como veremos nesta parte do capítulo, a evolução da imunidade adaptativa em vertebrados mandibulados parece ter se tornado possível pela invasão de um possível gene semelhante à imunoglobulina por um elemento genético transponível. Isso conferiu à imunoglobulina ancestral a capacidade de sofrer rearranjo gênico somático, gerando, assim, a diversidade. Quando um elemento de DNA móvel se desloca de um pedaço de DNA, alterações na sequência original são introduzidas no DNA do “hospedeiro” quando as extremidades cortadas são unidas novamente; essa é a origem da diversidade dos receptores de antígenos no sistema imune adaptativo dos vertebrados superiores.

No entanto, as recentes descobertas revelaram que as espécies, que não os vertebrados mandibulados, também têm desenvolvido formas para diversificar os receptores de reconhecimento de patógenos, que, em último caso, parecem gerar um verdadeiro sistema imune adaptativo. Veremos que a diversificação pode também basear-se em *splicing* alternativo de um amplo leque de alternativas dentro de éxons de um gene semelhante à imunoglobulina, ou sobre a introdução de mutações somáticas, ou rearranjo somático de genes semelhantes em estrutura a receptores semelhantes ao Toll.

Ainda existem muitas questões não respondidas em relação à imunidade adaptativa dos vertebrados. Qual a natureza do gene que foi invadido? Ele deve ter sido semelhante a um membro da superfamília das imunoglobulinas e poderia já estar funcionando como um tipo de receptor de antígeno, para estar operando apropriadamente em sua forma alterada. Isso deveria ajudar a limitar a procura consideravelmente. Uma segunda questão é: qual era a função do tipo de célula na qual essa

imunoglobulina ancestral era expressa e que poderia fazer um bom uso dessa nova habilidade de gerar uma diversidade de moléculas de reconhecimento de antígeno? Deve ter sido algo como um linfócito, mas também poderia ter sido uma célula fagocítica, como um macrófago ou um leucócito polimorfonucleado que perdeu a capacidade de fagocitose à medida que desenvolveu novas funções possíveis pela expressão de um receptor de antígeno variável. A resposta realmente não é conhecida. Ela pode até mesmo ter sido semelhante a uma célula NK primitiva, na qual um receptor invariável da superfamília das imunoglobulinas já estava envolvido no reconhecimento de uma molécula primordial semelhante à MHC. Ou talvez tenha sido algum outro tipo celular muito diferente que não existe mais nos vertebrados.

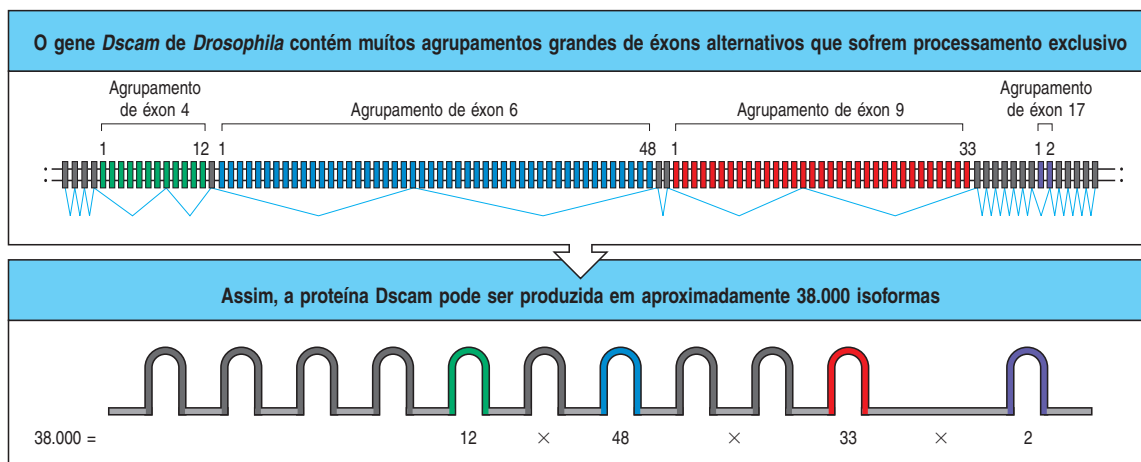
16-8 Alguns invertebrados geram uma grande diversidade no repertório de genes semelhantes às imunoglobulinas

Até recentemente, pensou-se que a imunidade dos invertebrados estava limitada a um sistema inato que tinha uma diversidade muito restrita no reconhecimento de patógenos. Essa ideia baseia-se no conhecimento sobre a imunidade inata em vertebrados que conta com aproximadamente 10 receptores semelhantes ao Toll distintos e um número similar de outros receptores que também reconhecem as PAMPs, e também sobre a hipótese de que não houve maior número em vertebrados. Entretanto, estudos recentes descobriram pelo menos dois exemplos de invertebrados com ampla diversificação de um membro da superfamília da imunoglobulina, que poderá ampliar o reconhecimento de patógenos.

Na *Drosophila*, as células de gordura e os hemócitos atuam como parte do sistema imune. As células de gordura secretam proteínas, como as defensinas antimicrobianas, na hemolinfa. Outra proteína encontrada na hemolinfa é a **molécula de adesão celular da síndrome de Down (Dscam)**, um membro da superfamília das imunoglobulinas. A Dscam foi primeiramente descoberta nas moscas como uma proteína envolvida na especificação da conexão neuronal. Ela também é produzida nas células de gordura e nos hemócitos, que podem secretar na hemolinfa. Acredita-se que ali ela possa opsonizar bactérias invasoras e auxiliar na captura pelos fagócitos.

A proteína Dscam contém múltiplos, em geral 10, domínios semelhantes à imunoglobulina. Entretanto, o gene que codifica a Dscam evoluiu e contém um grande número de éxons alternativos para vários desses domínios (Figura 16.7). O éxon 4 da proteína Dscam pode ser codificado por qualquer um dos 12 diferentes éxons, especificando cada domínio da imunoglobulina com diferentes sequências. O conjunto do éxon 6 possui 48 éxons alternativos, o éxon 9 possui 33, e o conjunto 17 possui 2: estima-se que o gene da Dscam possa codificar aproximadamente 38.000 isoformas de proteínas. O papel da Dscam na imunidade foi proposto

Figura 16.7 A proteína Dscam da imunidade inata de *Drosophila* contém múltiplos domínios de imunoglobulina e alta diversidade através de processamento alternativo. O gene que codifica Dscam em *Drosophila* possui muitos conjuntos grandes de éxons alternativos. Os conjuntos codificam o éxon 4 (verde), o éxon 6 (azul claro), o éxon 9 (vermelho) e o éxon 17 (azul escuro), que contém 12, 48, 33 e 2 éxons alternativos, respectivamente. Para cada um desses conjuntos, apenas um éxon alternativo é utilizado em todo mRNA Dscam. Existe alguma diferença no uso de éxons de neurônios, de células de gordura de corpo e de hemócitos. Todos os três tipos de células usam todas as possibilidades de éxons alternativos para os éxons 4 e 6. Para o éxon 9, existe uma restrição ao uso de éxons alternativos em hemócitos e células de gordura do corpo. A utilização combinatória de éxons alternativos do gene Dscam torna possível gerar mais de 38.000 isoformas de proteínas. (Adaptado de Anastassiou, D.: *Genome Biol.*, 2006, 7:R2.)



quando se verificou que fagocitose *in vitro* de *E. coli* isolada por falta de hemócitos Dscam foi menos eficiente do que o normal. Estas observações sugerem que pelo menos alguns desses extensivos repertórios de éxons alternativos podem estar envolvidos na habilidade de insetos em reconhecer patógenos. O papel da Dscam foi também confirmado por *Anopheles gambia*, em que o silenciamento de Dscam homóloga a AgDscam demonstrou que mosquitos normais enfraquecem a resistência a bactérias e ao parasita da malária *Plasmodium*.

Outro invertebrado, agora um molusco, usa uma estratégia diferente para diversificar a superfamília da imunoglobulina para utilização na imunidade. O molusco de água doce *Biomphalaria glabrata* expressa uma pequena família de **proteínas relacionadas com o fibrinogênio (FREPs)**, tendo um papel na imunidade inata. As FREPs são produzidas pelos hemócitos e secretadas na hemolinfa. A sua concentração aumenta quando o caracol é infectado por parasitas – este é o hospedeiro intermediário para os parasitas esquistossomos que causam a esquistossomose humana. As FREPs possuem um ou dois domínios da imunoglobulina na sua terminação amino e um domínio de fibrinogênio na terminação carboxila. O domínio da imunoglobulina pode interagir com patógenos, ao passo que o domínio do fibrinogênio pode conferir as propriedades semelhantes à lectina na FREP para ajudar a precipitar o complexo.

O genoma de *B. glabrata* contém muitas cópias de genes da FREP que podem dividir-se em aproximadamente 13 famílias. O estudo sobre as sequências expressas em membros da subfamília FREP3 revelaram que as FREPs expressas em um organismo individual são extensamente diversificadas em comparações com genes germinativos. Existe um pouco menos de 5 genes na subfamília da FREP3, mas foi encontrada uma determinada lesão que pode gerar mais de 45 proteínas FREP3 diferentes, todas com sequências um pouco diferentes. Uma análise da sequência da proteína sugere que essa diversificação ocorreu devido ao acúmulo de mutações de ponto em uma linhagem germinativa de genes FREP3. Entretanto, o mecanismo preciso dessa diversificação e o tipo de célula em que isso ocorre ainda não é conhecido. Isso sugere que existe uma similaridade com a hipermutação somática, que ocorre durante a resposta imune humoral em vertebrados (ver Seção 4-18). O mecanismo da *Biomphalaria* representa o caminho da diversificação das moléculas envolvidas na defesa imune novamente assemelhando-se de algum modo à estratégia da resposta imune adaptativa.

Em nenhum dos exemplos acima nós sabemos se a diversificação do receptor é acompanhada por uma expressão distribuída clonalmente de receptores de especificidades distintas. Assim, ainda não podemos dizer se esses mecanismos poderiam fornecer o que geralmente é requerido na definição de imunidade adaptativa: a capacidade para seleção de determinadas variantes e a capacidade de memória imunológica. Na próxima seção, veremos alguns exemplos.

16-9 Agnatos possuem um sistema imunológico adaptativo que usa rearranjo somático para diversificar receptores construídos a partir de domínios LRR

Sabe-se, há pelo menos 50 anos, que todos os peixes mandibulados (Gnastostomos) podem produzir uma resposta imune adaptativa. Igualmente, os peixes cartilaginosos, o primeiro grupo de peixes mandibulados que sobreviveu até os dias de hoje, possuía um tecido linfóide organizado, receptores de células T, imunoglobulinas e habilidade de construir as respostas imunes. A imunidade adaptativa em todos esses organismos baseia-se na reunião de receptores de antígenos pelo mecanismo de recombinação somática com base em RAG. Até recentemente pensava-se que todos os invertebrados e agnatos precisavam desses sinais no sistema imune adaptativo. Este ponto de vista está completamente descartado. Um exame mais próximo das espécies dos agnatos sobreviventes revelou que eles de fato possuem a habilidade de gerar resposta imune contra patógenos e aloenxertos, exibindo características de memória imunológica.

Durante algum tempo, foi conhecido que o peixe-bruxa e a lampreia poderiam montar uma forma de acelerar a rejeição de transplantes e enxertos cutâneos apresentando uma espécie de hipersensibilidade do tipo atrasada. Eles também pareciam ter isso em seu soro, que se comportou como uma aglutinina com atividade específica, aumentando o título após imunizações secundárias, de forma semelhante aos anticorpos em vertebrados superiores. Esses animais também possuem células que parecem ser submetidas a uma rápida ativação– transformação blástica– após estimulação com mitógenos semelhantes a linfócitos. Entretanto, não existem evidências sobre o timo ou as imunoglobulinas.

Com os avanços nas técnicas moleculares, um recente estudo focou-se na caracterização de genes expressos por células semelhantes a linfócitos na lampreia *Petromyzon marinus*. Mas nenhum gene relacionado aos receptores de células T ou às imunoglobulinas foi encontrado. Entretanto, essas células expressam uma grande quantidade de mRNAs para genes LRR que codificam múltiplos domínios, o mesmo domínio da proteína a partir do qual o reconhecimento de patógenos por receptores semelhantes ao Toll são construídos.

Isto pode simplesmente significar que essas células são especializadas para reconhecer e reagir a patógenos, mas as proteínas LRR expressas têm algumas surpresas guardadas. Em vez de estarem presente em apenas algumas formas, na maioria dos organismos, elas têm uma alta variabilidade nas sequências de aminoácidos e possuem um tipo de rearranjo das LRR, com um grande número de unidades de LRR variáveis localizadas entre a região aminoterminal e a unidade carboxiterminal. As proteínas contendo LRR, chamadas **receptores de linfócitos variável (VLRs)**, possuem uma região da haste invariável que as conectam à membrana plasmática por uma ligação glicosilfosfatidilinositol, e podem se encaixar à célula ou, algumas vezes, serem secretadas para o soro como anticorpos.

A análise da organização dos genes VLR expressos em lampreias indicou que elas se reúnem por um processo de rearranjo somático (Figura 16.8). Na configuração da linhagem germinativa há um único, mas incompleto, gene VLR. Este codifica um peptídeo-sinal, uma unidade LRR aminoterminal parcial e uma unidade LRR

Figura 16.8 A recombinação somática de uma linhagem germinativa incompleta do gene VLR gera um repertório diversificado de genes VLR completos na lampreia. Quadro superior: uma cópia incompleta do gene VLR da lampreia possui uma fase de leitura para o gene completo: o peptídeo sinal (SP), parte da unidade LRR aminoterminal (NT em azul-escuro), uma unidade LRR carboxiterminal (vermelho) que é dividida em duas partes (LRR e CT) mediante uma intervenção de sequências de DNA não-codificantes. Nas proximidades das regiões flangeadoras dos cromossomos existem múltiplas cópias de outras partes do gene VLR que possuem uma cópia única ou dupla dos domínios LRR variáveis (verde) e cassetes que codificam partes do domínio LRR aminoterminal (azul claro e amarelo). Quadro do meio: por algum processo de recombinação somática unidades LRR alternativas são usadas para formar o gene VLR completo. O gene VLR completo possui cassetes LRR aminoterminal agregados (LRR NT) o primeiro LRR (amarelo) seguido por várias unidades LRR variáveis (verde) e a unidade LRR carboxiterminal completa. O receptor é anexado à membrana celular por glicosilfosfatidilinositol (GPI) ligado à região da haste (roxo). Quadro inferior: um linfócito individual sofre rearranjo somático para produzir um único receptor VLR. Esses receptores podem ser presos à superfície do linfócito através da ligação GPI ou podem ser secretados no soro. Um único evento de rearranjo somático desenvolvido em cada linfócito gera um repertório de receptores VLR com especificidades diferentes. (Adaptado de Pancer, Z e Cooper, M.D.: *Annu. Rev. Immunol.* 2006, 24:497-518.)

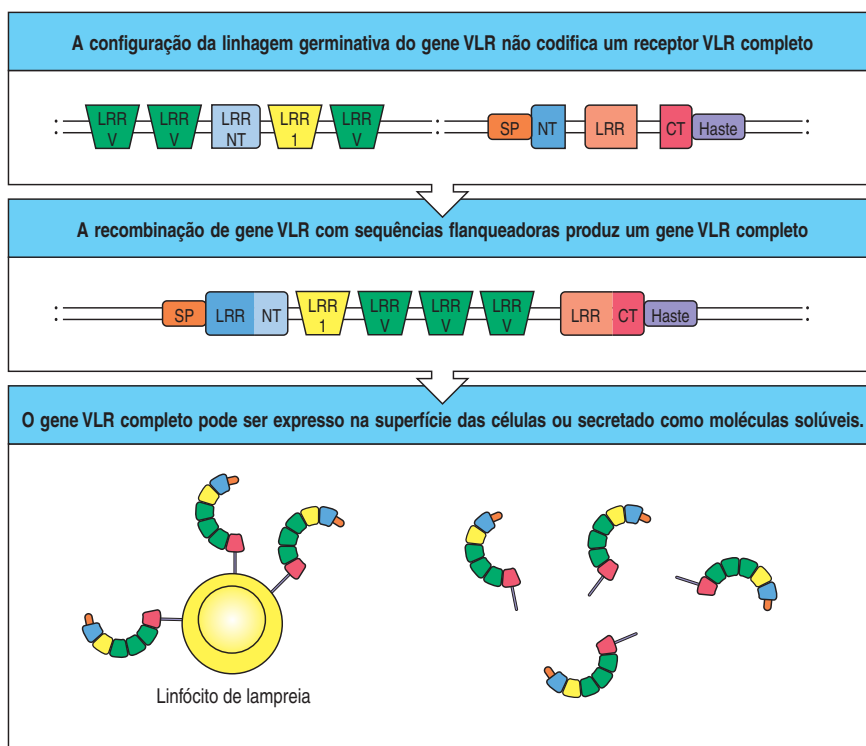


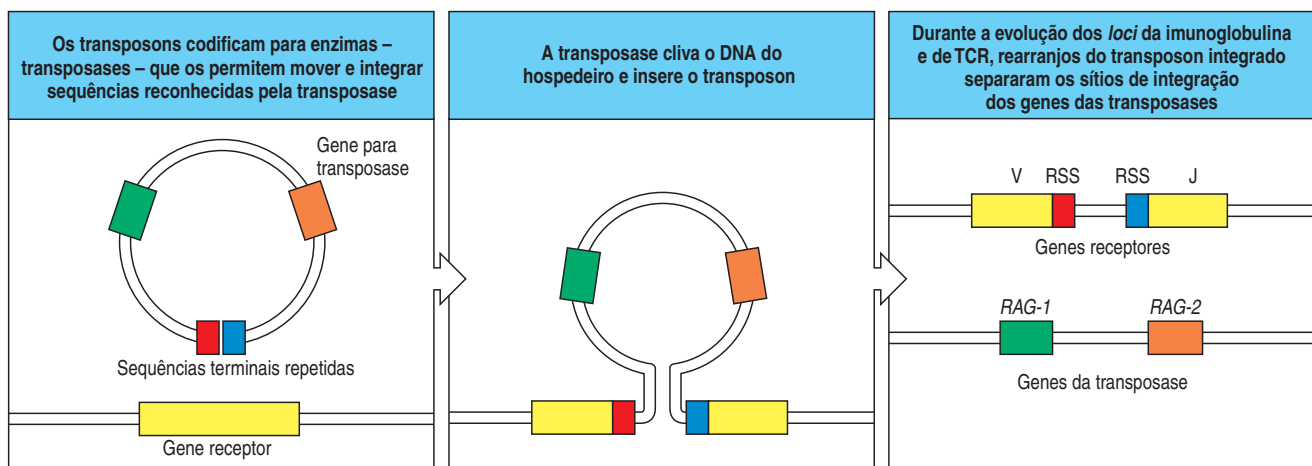
Figura 16.9 A integração de um transposon no gene receptor deu origem aos genes de imunoglobulinas e de receptores de células T e a sua capacidade para recombinação somática. Os transposons são sequências de DNA que podem mover-se pelo genoma pela sua própria excisão a partir de um sítio e inserindo-se em outro. Quadro à esquerda: um transposon deve conter dois elementos funcionais, as sequências que codificam para uma transposase, a enzima que faz a mediação da excisão e da integração do transposon, as sequências de reconhecimento específicas para essas transposases, que estão presentes em cada extremidade do transposon e são necessárias para que o transposon se excise ou se integre no DNA. Quadro central: após a excisão do DNA (não mostrado), o transposon se reinsere em qualquer local. Uma transposase cliva DNA genômico em um local aleatório e, então, une as extremidades livres do transposon às extremidades cortadas do DNA genômico. A excisão de um transposon é o reverso desse processo, no qual a transposase traz para perto as sequências terminais e, então, cliva-as, retirando o transposon do DNA genômico. Quadro à direita: na evolução dos genes das imunoglobulinas e dos receptores de células T (TCR), um evento de integração inicial, no meio de um receptor de superfície celular, foi seguido por rearranjos do DNA que separavam os genes para transposases, que hoje conhecemos como genes *RAG-1* e *RAG-2*, das sequências terminais do transposon, que agora denominamos sequências sinais de recombinação, ou RSSs.

carboxiterminal, mas estes três blocos de codificação da sequência são separadas por DNA não-codificantes que não contêm sinais típicos de processamento do RNA, nem a recombinação de sequência-sinal dos genes presentes na imunoglobulina (ver Seção 4-4). Nas regiões que flanqueiam o gene VLR incompleto, há um maior número de cassetes de DNA que contêm unidades LRR – um, dois ou três domínios LRR ao mesmo tempo.

Cada linfócito da lampreia expressa um único e completo gene VLR, que sofreu recombinação destas regiões que flanqueiam o gene VLR germinal. As unidades LRR flanqueadas parecem ser aleatoriamente incorporadas ao gene VLR nos passos que levam à conclusão do nivelamento da subunidade LRR aminoterminal, seguido pela adição de domínios LRR internos e, finalmente, à remoção de regiões não-codificantes internas para completar a formação do domínio LRR carboxiterminal. Os pesquisadores estão atualmente procurando o mecanismo molecular que conduz a esse rearranjo: a conversão gênica é uma candidata atrativa. Estima-se que esse mecanismo de rearranjo somático pode gerar uma grande diversidade de proteínas VLR como é possível para as imunoglobulinas. No entanto, a diversidade do repertório dos agnatos pode ser limitada não pelo número de receptores que eles podem gerar, mas pelo número de linfócitos presentes em cada indivíduo, como no sistema imune adaptativo evoluído a partir de seus primos do gnatostomo.

16-10 A imunidade adaptativa com base em um repertório diversificado de genes semelhantes à imunoglobulina surgiu repentinamente nos peixes cartilaginosos

Nos peixes mandibulados e em vertebrados superiores, a resposta imune adaptativa é possível devido a um evento específico que ocorreu em alguns ancestrais dos peixes mandibulados, quando um DNA móvel carregando as recombinases ancestrais *RAG* se inseriu em uma extensão de DNA, provavelmente em um gene que era similar a um gene de imunoglobulina ou uma região V do gene para o receptor de célula T. Tanto os genomas de procariotos quanto os de eucariotos contêm elementos de DNA móveis, conhecidos, em geral, como elementos transponíveis ou transposons, os quais podem mover-se ou mover cópias deles mesmos para diferentes posições nos cromossomos em um processo conhecido como transposição. Os transposons contêm dois elementos essenciais – uma sequência que codifica para uma enzima, chamada de transposase, uma DNA recombinase capaz de cortar DNA dupla fita para inserir ou retirar o elemento, e sequências terminais repetitivas, reconhecidas pela transposase e necessárias para que o elemento seja capaz de sofrer excisão e inserção (Figura 16.9). Uma característica-



chave da transposição é que tanto os processos de inserção quanto os de excisão causam alterações no DNA-alvo do “hospedeiro”. A inserção de um transposon leva à formação de sequências adicionais curtas em cada extremidade do elemento integrado; o processo de excisão deixa essas sequências no DNA e também faz uma lacuna no DNA do hospedeiro, que é reparado por células do mecanismo de reparo do DNA.

No caso do transposon ter sido expulso da evolução do sistema imune adaptativo dos vertebrados, a transposase teria sido o ancestral da recombinase RAG. Após o evento de integração original, parece que as sequências do transposon que codificam para a recombinase se separaram das sequências de reconhecimento. Isso poderia ter ocorrido simplesmente pela deleção dos genes para transposases do transposon integrado no gene primordial para o receptor imune, e uma outra cópia do transposon, em algum lugar do genoma, manteve os genes para transposase, mas perdeu as sequências de reconhecimento associadas (repetições terminais). As repetições terminais deixadas no gene para o receptor imune tornaram-se as sequências sinais de recombinação (RSSs), que flanqueiam segmentos dos genes nas imunoglobulinas e dos genes para receptores de células T, ao passo que as sequências que codificam para transposases se tornaram os genes para *RAG-1* e *RAG-2*, que agora codificam a principal recombinase para o rearranjo dos genes para os receptores de antígenos (ver Seção 4-5). Por muitos anos foi proposto que o transposon foi a origem dos genes RAG, pois, diferentemente dos mamíferos, esses genes não têm íntrons, uma característica dos transposons. Que a ação das proteínas RAG sobre as RSSs era similar ao mecanismo de excisão dos transposons já era bem conhecido, mas apenas recentemente demonstrou-se que as proteínas RAG atuais podem catalisar a inserção no DNA de um fragmento de DNA contendo as RSSs, um processo idêntico ao da transposição.

A origem do rearranjo gênico somático na excisão de um elemento transponível dá sentido a um aparente paradoxo no rearranjo dos genes do sistema imune. As RSSs são unidas precisamente no DNA excisado, que não tem função adicional e cujo destino é irrelevante para a célula, enquanto as extremidades cortadas no DNA genômico, que formam parte do gene para imunoglobulina ou para o receptor de células T, são unidas por um processo propenso a erros, o que poderia ser visto como uma desvantagem. Entretanto, quando visto a partir do ponto de vista do transposon, isso faz sentido, pois o transposon preserva a sua integridade por esse mecanismo de excisão, e o destino do DNA que ele deixa para trás não tem significado para ele. Assim, a união sujeita a erros no gene primitivo da imunoglobulina gerou uma diversidade benéfica nas moléculas utilizadas para o reconhecimento do antígeno e foi fortemente selecionada de forma clara para isso. Duplicações, reduplicações e recombinações subsequentes do gene para o receptor imune e suas RSSs inseridas eventualmente conduzem à imunoglobulina multissegmentada e ao receptor de células T de vertebrados dos dias atuais.

16-11 O alvo do transposon provavelmente foi um gene que codifica para um receptor da superfície da célula contendo um domínio V semelhante à imunoglobulina

As proteínas que contêm domínios semelhantes à imunoglobulina são ubíquas no reino vegetal, animal e das bactérias, fazendo desta uma das mais abundantes superfamílias de proteínas. Em espécies cujos genomas foram totalmente sequenciados, a superfamília das imunoglobulinas é encontrada como uma das maiores famílias de domínios proteicos no genoma. As funções dos membros dessa superfamília são muito desiguais, e elas são um exemplo notável de seleção natural tomando uma estrutura útil – o domínio básico de dobramento da imunoglobulina – e adaptando-a a diferentes propósitos.

Os domínios da superfamília das imunoglobulinas podem ser divididos em quatro famílias – V (semelhantes a um domínio variável da imunoglobulina), C1 e C2 (semelhantes a domínios de regiões constantes) e os domínios I, mais diversos – com base nas diferenças de estrutura e sequência. Os domínios V, C1 e C2 são encontrados em várias moléculas do sistema imune. Por exemplo, os receptores de imunoglobulinas e de células T têm domínios V e C1, moléculas de CD4 e CD8 têm V e, no caso de CD4, domínios C2, e moléculas do MHC de classe I e de classe II têm domínios C1. As moléculas de adesão VCAM e ICAM contêm domínios C2 e I. Os domínios I parecem ser os mais desiguais. Além de serem encontrados nas moléculas de adesão do sistema imune, eles também estão presentes em proteínas fora do sistema imune, como as proteínas musculares titina e *twitchin*.

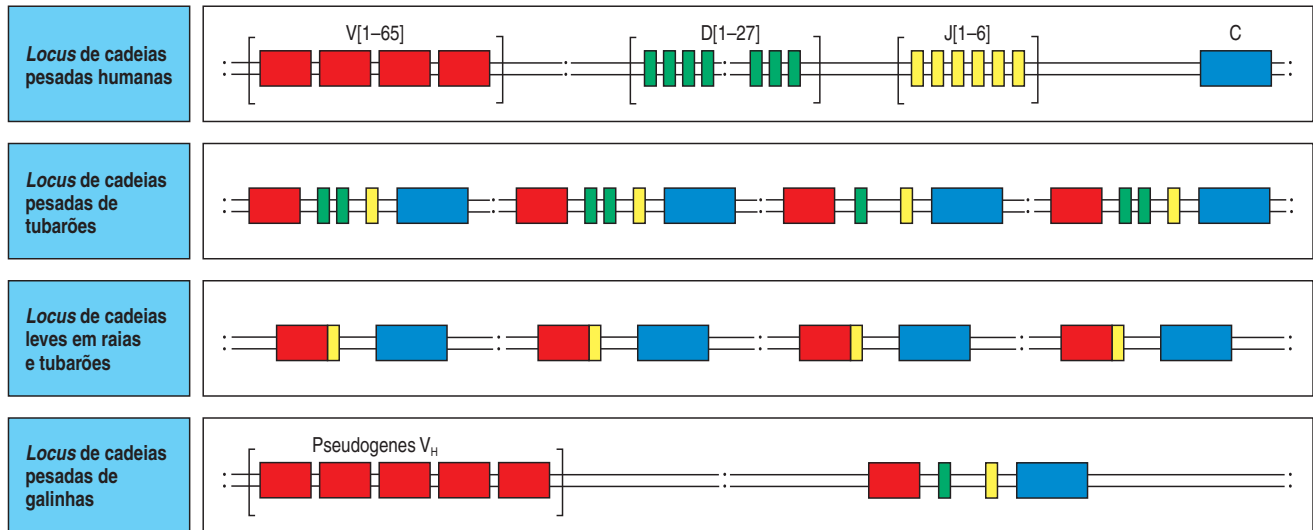
No entanto, o domínio ancestral no qual o transposon se inseriu para criar a capacidade de rearranjo certamente foi o domínio V. Esse domínio mais provavelmente estava ligado a um domínio C1 para formar um receptor transmembrana, já que esta é a organização básica tanto das imunoglobulinas quanto dos receptores de células T. É possível que o receptor original pudesse ter sido um domínio V acoplado a um domínio C2, uma combinação encontrada, por exemplo, nos receptores KIR das células NK e em outros membros da extensa família de receptores de leucócitos (ver Seção 2-31), com uma subsequente evolução do domínio C2 para um domínio C1 dentro da linhagem que levou às imunoglobulinas e aos receptores de células T, embora isso seja menos provável. Genes com ambos os tipos de organização têm sido encontrados no urocórdado *Ciona*: dois genes contendo domínios V associados a domínios C2, ao passo que outros dois continham domínios V ligados a domínios similares a C1 e domínio C2. Esses dois últimos genes são os candidatos mais prováveis para o ancestral dos receptores de antígenos dos vertebrados.

Duas famílias adicionais de proteínas de invertebrados contendo domínios V foram identificadas no cefalocórdado *Branchiostoma* (o anfioxo). Uma família compreende proteínas contendo domínios V de imunoglobulinas associados aos domínios de ligação à quitina mais propriamente do que aos domínios C das imunoglobulinas. A segunda família está representada por uma proteína que contém um domínio V ligado a um domínio transmembrana multipasso. Em ambos os casos, não existe evidência para qualquer função imune associada a essa proteína.

16-12 Diferentes espécies geram a diversidade das imunoglobulinas de diferentes maneiras

A maioria dos animais com os quais estamos familiarizados gera uma parte da sua diversidade do receptor de antígeno da mesma forma que os humanos, unindo fragmentos de genes em diferentes combinações, como descrito nos Capítulos 3 e 4. Entretanto, notamos algumas exceções de passagem (ver Seção 4-19) e é conveniente retornarmos a elas agora. Alguns animais utilizam o rearranjo gênico para unir sempre os mesmos segmentos V e J de genes, inicialmente, e, então, diversificam essa região V recombinada. Em galinhas e coelhos, é diversificada pela conversão gênica (ver Seção 4-10) na bolsa de Fabricius (em galinhas) ou em outro órgão linfóide intestinal (em coelhos) (Figura 16-10). Outros animais podem gerar seu repertório diverso principalmente por hipermutação somática de uma região V recombinada, bastante invariável. A geração de alguma diversidade de imunoglobulinas nas placas de Peyer ilíacas de ovinos pode depender desse mecanismo, embora a conversão gênica também opere nessa espécie.

Os *loci* da imunoglobulina em peixes ósseos e vertebrados superiores são organizados de modo que blocos separados contendo regiões V repetidas estejam antes dos blocos das regiões D (no *locus* V_H) e dos blocos das regiões J. Ao contrário, os peixes cartilaginosos têm múltiplas cópias dos cassetes discretos V_L-J_L-C_L e V_H-D_H-



J_H-C_H e ativam o rearranjo dentro de cassetes individuais (Figura 16-10). Embora esses mecanismos difiram do processo regular descrito no Capítulo 4, no qual a diversidade é gerada pelo rearranjo combinatório de genes, na maioria dos casos ainda existe a necessidade do evento de rearranjo somático.

Entretanto, em raias e tubarões, alguns desses genes de imunoglobulinas não são gerados por rearranjo. Em vez disso, esses organismos têm múltiplas regiões V_L “rearranjadas” (e, às vezes, regiões V_H rearranjadas) no genoma da linhagem germinal (ver Figura 16-10) e aparentemente geram diversidade pela ativação da transcrição de diferentes cópias. Esses são exemplos de sistemas não-combinatórios de imunoglobulinas, embora no sentido exato ainda seja diversidade combinatória, que é gerada pelo pareamento subsequente de cadeias pesadas e leves. Essa organização dos *loci* da cadeia leve provavelmente não representa um estágio evolutivo intermediário, pois, para isso ser verdade, os genes para cadeias pesadas e cadeias leves devem ter adquirido independentemente a capacidade de rearranjo por um processo de evolução convergente mais propriamente do que divergente. É muito mais provável que, após a divergência do peixe cartilaginoso, alguns dos *loci* para imunoglobulinas no ancestral comum desse grupo se tornou rearranjado na linhagem germinal pela ativação dos genes *RAG* nas células germinativas, com a herança consequente dos *loci* rearranjados pelos descendentes. Nessas espécies, os *loci* rearranjados da linhagem germinal podem conferir algumas vantagens, talvez no desenvolvimento inicial antes que um repertório complexo seja estabelecido, ou assegurando respostas rápidas a patógenos comuns pela utilização de um grupo pré-formado de cadeias de imunoglobulinas.

A forma predominante de imunoglobulina no peixe cartilaginoso é a IgM, o que também é verdadeiro para o peixe ósseo. Entretanto, os peixes cartilaginosos têm no mínimo dois tipos adicionais de cadeias pesadas de imunoglobulinas não encontradas em espécies mais recentes. Uma, IgW, tem seis domínios de regiões constantes, e a segunda, IgNAR (para receptor de antígeno novo), parece estar relacionada à IgW, mas perdeu o primeiro domínio constante e não parecia com as cadeias leves, formando, por sua vez, um homodímero no qual cada domínio V forma um sítio separado de ligação ao antígeno. Acredita-se que a molécula de IgW esteja presente apenas como um receptor de superfície de células B, e essa função pode ter sido tomada pela IgD, primeiramente encontrada nos peixes ósseos. Essa variabilidade sugere que, nos peixes cartilaginosos antigos, as imunoglobulinas haviam apenas recentemente evoluído, e foram criadas variantes a serem testadas por seleção natural.

Figura 16.10 A organização dos genes das imunoglobulinas é diferente em diferentes espécies, mas todas são capazes de gerar um repertório diverso de receptores. A organização dos genes de cadeia pesada de imunoglobulinas nos mamíferos, em que há agrupamentos separados de segmentos gênicos V, D e J repetidos, não é a única solução para o problema da geração do repertório diverso de receptores. Outros vertebrados encontraram soluções alternativas. Nos grupos “primitivos”, como os tubarões, o locus consiste em múltiplas repetições de uma unidade básica composta por um segmento do gene V, um ou dois segmentos do gene D, um segmento do gene J e um segmento do gene C. Uma versão mais extrema dessa organização é encontrada no locus da cadeia leve semelhante a λ de alguns peixes cartilaginosos, como tubarões e raias, nas quais a unidade repetida consiste em genes VJ-C já rearranjados, dos quais uma escolha ao acaso é feita para sua expressão. Em galinhas, há um único grupo de rearranjo de segmentos gênicos no locus de cadeia pesada, mas múltiplas cópias de pseudogenes do segmento V. A diversidade nesse sistema é criada por conversão gênica, na qual as sequências dos pseudogenes V_H são copiadas para o único gene V_H rearranjado.

16-13 Tanto receptores $\alpha:\beta$ quanto $\gamma:\delta$ de células T estão presentes nos peixes cartilagosos

Nenhum receptor de células T ou imunoglobulina foi encontrado em nenhuma espécie evolutivamente anterior aos peixes cartilagosos. Entretanto, o que é surpreendente é que, quando observados pela primeira vez nos peixes cartilaginosos, apresentam essencialmente a mesma forma que observamos em mamíferos. A identificação dos homólogos das cadeias TCR β e cadeia δ de tubarões e de cadeias TCR α , β , γ e δ distintas de arraia mostrou que, mesmo nos períodos mais primitivos em que esses receptores do sistema imune adaptativo puderam ser identificados, eles já se diversificaram em, no mínimo, dois sistemas de reconhecimento. Além disso, cada um mostra uma diversidade resultante de rearranjo somático combinatorial. Embora ainda não entendamos completamente o papel das células T $\gamma:\delta$ no sistema imune adaptativo de mamíferos, a divergência muito precoce dos dois grupos de receptores de células T e a sua conservação pela evolução subsequente sugerem que houve uma clara separação primitiva de suas funções.

16-14 Moléculas do MHC de classe I e de classe II também foram primeiramente encontradas em peixes cartilagosos

Uma consequência do surgimento dos receptores de células T é que ao mesmo tempo deveríamos observar a emergência dos seus ligantes específicos, as moléculas do MHC. Entretanto, apesar de moléculas do MHC estarem presentes nos peixes cartilaginosos e em todas as espécies “superiores”, receptores de células T não foram encontrados em qualquer peixe não-mandibulado ou em invertebrados. Tanto os genes para a cadeia α quanto os para a cadeia β do MHC de classe I e de classe II estão presentes em tubarões, e seus produtos parecem funcionar de modo semelhante às moléculas do MHC de mamíferos. Os resíduos-chave da fenda de ligação a peptídeos que interagem com as extremidades do peptídeo, nas moléculas do MHC de classe II, são conservados nas moléculas do MHC de tubarões.

Além disso, os genes para o MHC também são polimórficos nos tubarões, com alelos múltiplos dos *loci* para classe I e classe II. Em algumas espécies, mais de 20 alelos do MHC de classe I foram identificados até agora. Para as moléculas do MHC de classe II de tubarões, tanto as cadeias α da classe II quanto as β de classe II são polimórficas. Assim, não somente a função das moléculas de classe II na seleção de peptídeos para apresentação evoluiu entre os peixes agnatos e os cartilaginosos, mas a seleção contínua imposta pelos patógenos resultou em polimorfismo, um aspecto característico do MHC.

Os genes MHC de classe I podem ser classificados em genes MHC de classe I clássicos (às vezes, chamados de classe Ia) e genes MHC de classe Ib não-clássicos (ver Seção 5-17). Isso também é verdadeiro nos peixes cartilaginosos, pois os genes classe I de tubarões incluem alguns que se assemelham às moléculas classe Ib de mamíferos. Entretanto, acredita-se que genes classe Ib de tubarões não são os ancestrais diretos dos genes classe Ib de mamíferos. Em vez disso, alguns genes classe Ib, notadamente CD1 e alguns que têm funções distintas da apresentação de antígenos, como zinco- α_2 -glicoproteínas e receptores Fc semelhantes à MHC (ver Seção 9-15), F_cR_n parecem ter evoluído cedo, antes da divergência dos peixes cartilaginosos a partir da linhagem dos vertebrados, e provavelmente têm homólogos em todos os vertebrados. Para a outra classe de genes classe I, parece que, entre cada uma das cinco principais linhagens de vertebrados estudadas (peixes cartilaginosos, peixes com nadadeiras lobadas, peixes com nadadeiras radiais, anfíbios e mamíferos), esses genes se separaram independentemente em *loci* clássico e não-clássico.

Assim, os aspectos característicos das moléculas do MHC estavam todos presentes quando essas moléculas foram encontradas pela primeira vez, e não existem formas evolutivas intermediárias que possam guiar a nossa compreensão sobre a sua evolução. Assim, embora possamos traçar a evolução dos componentes do sistema imune inato, o mistério sobre a origem do sistema imune adaptativo ainda persiste em grande parte.

Qual foi a força seletiva que levou à evolução da imunidade adaptativa nos vertebrados superiores? Uma especulação intrigante é que o desenvolvimento da imunidade adaptativa foi um efeito secundário à aquisição de mandíbulas e que levou à capacidade de comer uma variedade de gêneros alimentícios. A consequente exposição dos tecidos do intestino às cascas duras ou exoesqueletos quitinosos podem ter conduzido ao aumento de infecções. Entretanto, a aquisição de mandíbulas foi apenas uma das várias mudanças que ocorrem durante a transição dos agnatos para vertebrados mandibulados, tanto na organização do corpo dos vertebrados como no desenvolvimento e no estilo de vida dos organismos. Alguns moluscos, particularmente os cefalópodos rostrados como polvos e lulas, também comem vítimas com carapaças ou ossos, e, assim, essa característica por si só não parece ser uma força suficientemente seletiva para o desenvolvimento da imunidade adaptativa.

Na verdade, agora reconhecemos que os agnatos têm a sua própria forma de imunidade adaptativa, embora seja construída sobre um conjunto de diferentes blocos. E, assim, embora possamos não ter uma resposta correta para a questão sobre que forças que levaram à elaboração da imunidade adaptativa RAG-dependente, nunca foi tão claro, como quando Charles Darwin comentou a respeito da evolução em geral: “a partir de um início tão simples infinitas formas mais belas e maravilhosas foram e estão evoluindo”.

Resumo

Uma vez considerado um totalmente inexplicável “Big Bang imunológico”, a evolução de uma resposta imune adaptativa em vertebrados mandibulados pode ser relacionada à chance de inserção de um transposon em um membro dos genes da superfamília das imunoglobulinas. Esse evento deve ter ocorrido em uma célula da linhagem germinal em algum ancestral dos vertebrados. Por sorte, as sequências terminais do transposon foram colocadas em um local apropriado dentro do gene primordial receptor de antígeno para permitir a recombinação somática intramolecular, estabelecendo, dessa forma, o caminho para o rearranjo gênico somático maduro observado nos genes para imunoglobulina e receptores de células T atualmente. Os genes para transposase (os genes *RAG*), presumivelmente a partir do mesmo transposon, foram separados das sequências terminais dos transposons e são agora carregados por um cromossoma diferente.

Muitos outros animais que não os vertebrados mandibulados têm potencial para gerar uma quantidade previamente insuspeitável no repertório dos receptores que reconhecem e protegem contra patógenos. O extenso conteúdo genômico de receptores semelhantes ao Toll no ouriço-do-mar é semelhante ao processamento alternativo de uma extensa gama de éxons que codificam os domínios de imunoglobulinas em *Drosophila*, e por um mecanismo de mutação somática no molusco *Biomphalaria*. Sobretudo, os nossos primos próximos, os vertebrados, os peixes não mandibulados, têm evoluído um sistema imune adaptativo construído sobre uma base totalmente diferente – a diversificação dos domínios LRR, em vez dos domínios da imunoglobulina – mas, por outro lado, parecem ter as características essenciais para a seleção clonal e memória imunológica de um verdadeiro sistema imune adaptativo.

Resumo do Capítulo 16

A evolução do sistema imune, resumida na Figura 16.11, foi em sua maior parte um processo gradual de diversificação crescente a partir de um pequeno número de vias efetoras e de reconhecimento muito antigas, sendo esse processo gradual quebrado pela aquisição dramática da imunidade adaptativa. Depois disso, o passo gradual do desenvolvimento e da diversificação regulares retornaram. Desde o tempo dos ancestrais comuns de animais e plantas, os peptídeos antimicrobianos têm sido o mecanismo de defesa básico, suplementados depois pela retenção de células móveis, fagocíticas, capazes de destruir micróbios invasores. Sistemas de imunidade inata evoluíram para que patógenos marcados fossem fagocitados mais eficientemente; o primeiro destes foi uma versão simples da via alternativa de ativação do complemento, seguida pela evolução de uma via mediada por lectina. Temos agora uma forma de reconhecer que existe na nossa imunidade adaptativa parentes próximos, os agnatos, com base em um sistema de reorganização contendo genes LRR, em vez de imunoglobulinas e receptores de células T. Nesse ponto, a imunidade adaptativa emergiu a partir de um sistema imune ancestral até agora desconhecido, com a rápida evolução de um complemento completo de células T e de receptores de imunoglobulinas, junto com as moléculas apresentadoras de antígeno MHC de classe I e de classe II. O desenvolvimento subsequente serviu para refinar o sistema imune adaptativo, mas sua natureza essencial permanece inalterada.

Figura 16.11 Resumo do surgimento evolutivo das características imunes inata e adaptativa.

	<i>Drosophila</i> (inseto)	Ouriço-do-mar (equinodermo)	Ascídeas (ascídio)	Lampreia (agnatos)	Tubarão (clasma- branquios)	Carpa (teleosteos)	Sapo (anfíbio)	Cobra (réptil)	Galinha (ave)	Humanos (mamíferos)
Imunidade adquirida	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Rearranjo de imunoglobulina	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Rearranjo de genes VLR	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rearranjo combinatório de receptor de célula T	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Moléculas do MHC polimórficas	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Via clássica do complemento	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Fator C3 e B	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Lectina ligadora de manose	Não	?	Sim	Possível	Possível	Sim	Possível	Possível	Sim	Sim
Ficolinas	Não	?	Sim	Possível	Possível	Possível	Possível	Possível	Possível	Sim
MASPs	Não	?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Receptores semelhantes ao Toll	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Peptídeos antibacterianos	Sim	Possível	Possível	Possível	Possível	Possível	Sim	Sim	Sim	Sim

Teste seu conhecimento

- 16.1 Discuta as características que distinguem a imunidade inata da adaptativa.
- 16.2 (a) O sistema imune adaptativo pode ser baseado em um repertório de receptores que não sofrem rearranjo gênico? (b) O genoma do ouriço-do-mar contém um gene que acredita-se estar relacionado ao ancestral do transposon RAG. Que implicações isso apresenta em relação à evolução alternativa da imunidade adaptativa nos agnatos e nos vertebrados mandibulados?
- 16.3 A *Drosophila melanogaster* pode expressar um repertório diverso de isoformas da Dscam. Isso implica que tenha imunidade adaptativa? Justifique sua resposta.

Referências por seção

16-1 A evolução do sistema imune pode ser estudada pela comparação de genes expressos em diferentes espécies

- Adams, M.D., Celniker, S.E., Holt, R.A., Evans, C.A., Gocayne, J.D., Amanatides, P.G., Scherer, S.E., Li, P.W., Hoskins, R.A., Galle, R.F., *et al.*: **The genome sequence of *Drosophila melanogaster***. *Science* 2000, **287**:2185–2195.
- Gregory, S.G., Sekhon, M., Schein, J., Zhao, S., Osoegawa, K., Scott, C.E., Evans, R.S., Burridge, P.W., Cox, T.V., Fox, C.A., *et al.*: **A physical map of the mouse genome**. *Nature* 2002, **418**:743–750.
- Mural, R.J., *et al.*: **A comparison of whole-genome shotgun-derived mouse chromosome 16 and the human genome**. *Science* 2002, **296**:1617–1618.

16-2 Peptídeos antimicrobianos são provavelmente as defesas imunes mais antigas

- Ganz, T.: **Defensins and host defense**. *Science* 1999, **286**:420–421.
- Ganz, T.: **Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity**. *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:710–720.
- Gura, T.: **Innate immunity. Ancient system gets new respect**. *Science* 2001, **291**:2068–2071.
- Hoffmann, J.A.: **Innate immunity of insects**. *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:4–10.
- Thomma, B.P., Cammue, B.P., and Thevissen, K.: **Plant defensins**. *Planta* 2002, **216**:193–202.

16-3 Receptores semelhantes ao Toll podem representar o mais primitivo sistema de reconhecimento de patógenos

- Hetru, C., Troxler, L., and Hoffmann, J.A.: ***Drosophila melanogaster* antimicrobial defense**. *J. Infect. Dis.* 2003, **187 Suppl 2**:S327–S334.
- Hoffmann, J.A., Kafatos, F.C., Janeway, C.A., and Ezekowitz, R.A.: **Phylogenetic perspectives in innate immunity**. *Science* 1999, **284**:1313–1318.
- Imler, J.L., and Hoffmann, J.A.: **Toll and Toll-like proteins: an ancient family of receptors signaling infection**. *Rev. Immunogenet.* 2000, **2**:294–304.
- Imler, J.L., and Hoffmann, J.A.: **Toll receptors in innate immunity**. *Trends Cell Biol.* 2001, **11**:304–311.
- Imler, J.L., and Hoffmann, J.A.: **Toll signaling: the TIReless quest for specificity**. *Nat. Immunol.* 2003, **4**:105–106.
- Gottar, M., Gobert, V., Matskevich, A.A., Reichhart, J.M., Wang, C., Butt, T.M., Belvin, M., Hoffmann, J.A., and Ferrandon, D.: **Dual detection of fungal infec-**

tions in *Drosophila* via recognition of glucans and sensing of virulence factors. *Cell* 2006, **127**:1425–1437.

Pili-Floury, S., Leulier, F., Takahashi, K., Saigo, K., Samain, E., Ueda, R., and Lemaitre, B.: ***In vivo* RNA interference analysis reveals an unexpected role for GNBP1 in the defense against Gram-positive bacterial infection in *Drosophila* adults**. *J. Biol. Chem.* 2004, **279**:12848–12853.

Royet, J., Reichhart, J.M., and Hoffmann, J.A.: **Sensing and signaling during infection in *Drosophila***. *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:11–17.

16-4 Receptores gênicos semelhantes ao Toll podem ter sofrido ampla diversificação em algumas espécies de invertebrados

- Rast, J.P., Smith, L.C., Loza-Coll, M., Hibino, T., Litman, G.W.: **Genomic insights into the immune system of the sea urchin**. *Science* 2006, **314**:952–956.
- Samanta, M.P., Tongprasit, W., Istrail, S., Cameron, R.A., Tu, Q., Davidson, E.H., Stolc, V.: **The transcriptome of the sea urchin embryo**. *Science* 2006, **314**:960–962.

16-5 Um segundo sistema de reconhecimento em *Drosophila* homólogo à via do receptor TNF de mamíferos fornece proteção contra bactérias Gram-negativas

- Ferrandon, D., Jung, A.C., Crikui, M., Lemaitre, B., Uttenweiler-Joseph, S., Michaut, L., Reichhart, J., and Hoffmann, J.A.: **A drosomycin-GFP reporter transgene reveals a local immune response in *Drosophila* that is not dependent on the Toll pathway**. *EMBO J.* 1998, **17**:1217–1227.
- Georgel, P., Naitza, S., Kappler, C., Ferrandon, D., Zachary, D., Swimmer, C., Koczynski, C., Duyk, G., Reichhart, J.M., and Hoffmann, J.A.: ***Drosophila* immune deficiency (IMD) is a death domain protein that activates antibacterial defense and can promote apoptosis**. *Dev. Cell* 2001, **1**:503–514.
- Hoffmann, J.A., and Reichhart, J.M.: ***Drosophila* innate immunity: an evolutionary perspective**. *Nat. Immunol.* 2002, **3**:121–126.
- Rutschmann, S., Jung, A.C., Zhou, R., Silverman, N., Hoffmann, J.A., and Ferrandon, D.: **Role of *Drosophila* IKK γ in a toll-independent antibacterial immune response**. *Nat. Immunol.* 2000, **1**:342–347.

16-6 Um sistema do complemento ancestral opsoniza patógenos para a captação por células fagocíticas

- Gross, P.S., Al-Sharif, W.Z., Clow, L.A., and Smith, L.C.: **Echinoderm immunity and the evolution of the complement system**. *Dev. Comp. Immunol.* 1999, **23**:429–442.

- Smith, L.C.: **The complement system in sea urchins.** *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001, **484**:363–372.
- Smith, L.C., Clow, L.A., and Terwilliger, D.P.: **The ancestral complement system in sea urchins.** *Immunol. Rev.* 2001, **180**:16–34.
- Smith, L.C., Shih, C.S., and Dachenhausen, S.G.: **Coelomocytes express SpBf, a homologue of factor B, the second component in the sea urchin complement system.** *J. Immunol.* 1998, **161**:6784–6793.
- 16-7 A via da lectina de ativação do complemento evoluiu nos vertebrados**
- Fujita, T.: **Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:346–353.
- Holmskov, U., Thiel, S., and Jensenius, J.C.: **Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:547–578.
- Matsushita, M., and Fujita, T.: **Ficolins and the lectin complement pathway.** *Immunol. Rev.* 2001, **180**:78–85.
- Matsushita, M., and Fujita, T.: **The role of ficolins in innate immunity.** *Immunobiology* 2002, **205**:490–497.
- Nonaka, M., Azumi, K., Ji, X., Namikawa-Yamada, C., Sasaki, M., Saiga, H., Dodds, A.W., Sekine, H., Homma, M.K., Matsushita, M., et al.: **Opsonic complement component C3 in the solitary ascidian, *Halocynthia roretzi*.** *J. Immunol.* 1999, **162**:387–391.
- Raftos, D., Green, P., Mahajan, D., Newton, R., Pearce, S., Peters, R., Robbins, J., and Nair, S.: **Collagenous lectins in tunicates and the proteolytic activation of complement.** *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001, **484**:229–236.
- Smith, L.C., Azumi, K., and Nonaka, M.: **Complement systems in invertebrates. The ancient alternative and lectin pathways.** *Immunopharmacology* 1999, **42**:107–120.
- 16-8 Alguns invertebrados geram uma grande diversidade no repertório de genes semelhantes às imunoglobulinas**
- Dong, Y., Taylor, H.E., and Dimopoulos, G.: **AgDscam, a hypervariable immunoglobulin domain-containing receptor of the *Anopheles gambiae* innate immune system.** *PLoS Biol* 2006, **4**:e229.
- Loker, E.S., Adema, C.M., Zhang, S.M., Kepler, T.B.: **Invertebrate immune systems—not homogeneous, not simple, not well understood.** *Immunol. Rev.* 2004, **198**:10–24.
- Watson, F.L., Puttmann-Holgado, R., Thomas, F., Lamar, D.L., Hughes, M., Kondo, M., Rebel, V.I., and Schmucker, D.: **Extensive diversity of Ig-superfamily proteins in the immune system of insects.** *Science* 2005, **309**:1826–1827.
- Zhang, S.M., Adema, C.M., Kepler, T.B., and Loker, E.S.: **Diversification of Ig superfamily genes in an invertebrate.** *Science* 2004, **305**:251–254.
- 16-9 Agnatos possuem um sistema imunológico adaptativo que usa rearranjo somático para diversificar receptores construídos a partir de domínios LRR**
- Cooper, M.D., Alder, M.N.: **The evolution of adaptive immune systems.** *Cell* 2006, **124**:815–822.
- Finstad, J. and Good, R.A.: **The evolution of the humoral immune response. 3. Immunologic responses in the lamprey.** *J. Exp. Med.* 1964, **120**:1151–1168.
- Litman, G.W., Finstad, F.J., Howell, J., Pollara, B.W., and Good, R.A.: **The evolution of the immune response. 3. Structural studies of the lamprey immunoglobulin.** *J. Immunol.* 1970, **105**:1278–85.
- Pancer, Z., Amemiya, C.T., Ehrhardt, G.R., Ceitlin, J., Gartland, G.L., and Cooper, M.D.: **Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey.** *Nature* 2004, **430**:174–180.
- 16-10 A imunidade adaptativa com base em um repertório diversificado de genes semelhantes à imunoglobulina surgiu repentinamente nos peixes cartilaginosos**
- Agrawal, A.: **Amersham Pharmacia Biotech & Science Prize. Transposition and evolution of antigen-specific immunity.** *Science* 2000, **290**:1715–1716.
- Agrawal, A., Eastman, Q.M., and Schatz, D.G.: **Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and its implications for the evolution of the immune system.** *Nature* 1998, **394**:744–751.
- Hansen, J.D., and McBlane, J.F.: **Recombination-activating genes, transposition, and the lymphoid-specific combinatorial immune system: a common evolutionary connection.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **248**:111–135.
- van Gent, D.C., Mizuuchi, K., and Gellert, M.: **Similarities between initiation of V(D)J recombination and retroviral integration.** *Science* 1996, **271**:1592–1594.
- Schatz, D.G.: **Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and the evolution of the adaptive immune system.** *Immunol. Res.* 1999, **19**:169–182.
- 16-11 O alvo do transposon provavelmente foi um gene que codifica para um receptor da superfície da célula contendo um domínio V semelhante à imunoglobulina**
- Cannon, J.P., Haire, R.N., and Litman, G.W.: **Identification of diversified genes that contain immunoglobulin-like variable regions in a protochordate.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:1200–1207.
- Rast, J.P., and Litman, G.W.: **Towards understanding the evolutionary origins and early diversification of rearranging antigen receptors.** *Immunol. Rev.* 1998, **166**:79–86.
- 16-12 Diferentes espécies geram a diversidade das imunoglobulinas de diferentes maneiras**
- Anderson, M.K., Shambloot, M.J., Litman, R.T., and Litman, G.W.: **Generation of immunoglobulin light chain gene diversity in *Raja erinacea* is not associated with somatic rearrangement, an exception to a central paradigm of B cell immunity.** *J. Exp. Med.* 1995, **182**:109–119.
- Anderson, M.K., Strong, S.J., Litman, R.T., Luer, C.A., Amemiya, C.T., Rast, J.P., and Litman, G.W.: **A long form of the skate IgX gene exhibits a striking resemblance to the new shark IgW and IgNARC genes.** *Immunogenetics* 1999, **49**:56–67.
- Rast, J.P., Amemiya, C.T., Litman, R.T., Strong, S.J., and Litman, G.W.: **Distinct patterns of IgH structure and organization in a divergent lineage of chondrichthyan fishes.** *Immunogenetics* 1998, **47**:234–245.
- Yoder, J.A., and Litman, G.W.: **Immune-type diversity in the absence of somatic rearrangement.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **248**:271–282.
- 16-13 Tanto receptores $\alpha\beta$ quanto $\gamma\delta$ de células T estão presentes nos peixes cartilaginosos**
- Rast, J.P., and Litman, G.W.: **T-cell receptor gene homologs are present in the most primitive jawed vertebrates.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, **91**:9248–9252.
- Rast, J.P., Anderson, M.K., Strong, S.J., Luer, C., Litman, R.T., and Litman, G.W.: **α , β , γ , and δ T-cell antigen receptor genes arose early in vertebrate phylogeny.** *Immunity* 1997, **6**:1–11.
- 16-14 Moléculas do MHC de classe I e de classe II também foram primeiramente encontradas em peixes cartilaginosos**
- Hashimoto, K., Okamura, K., Yamaguchi, H., Otake, M., Nakanishi, T., and Kurosawa, Y.: **Conservation and diversification of MHC class I and its related molecules in vertebrates.** *Immunol. Rev.* 1999, **167**:81–100.
- Kurosawa, Y., and Hashimoto, K.: **How did the primordial T cell receptor and MHC molecules function initially?** *Immunol. Cell Biol.* 1997, **75**:193–196.
- Ohta, Y., Okamura, K., McKinney, E.C., Bartl, S., Hashimoto, K., and Flajnik, M.F.: **Primitive synteny of vertebrate major histocompatibility complex class I and class II genes.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, **97**:4712–4717.
- Okamura, K., Otake, M., Nakanishi, T., Kurosawa, Y., and Hashimoto, K.: **The most primitive vertebrates with jaws possess highly polymorphic MHC class I genes comparable to those of humans.** *Immunity* 1997, **7**:777–790.

Ferramentas dos Imunologistas

Apêndice



Imunização

As respostas imunes adaptativas são normalmente dirigidas contra antígenos derivados de microrganismos patogênicos. O sistema imune também pode ser induzido a responder a antígenos simples, não-vivos, e os imunologistas experimentais têm-se dedicado ao estudo das respostas contra esses antígenos simples para entender a resposta imune. A indução deliberada de uma resposta imune é conhecida como **imunização**. Imunizações experimentais são rotineiramente provocadas pela injeção do antígeno em questão, no animal ou no homem. A via, a dose e a forma pela qual o antígeno é administrado podem afetar a própria ocorrência da resposta e o tipo de resposta que é produzido, como será descrito nas Seções A-1-A-4. A indução de respostas imunes protetoras contra patógenos microbianos comuns em humanos é chamada de **vacinação**, embora esse termo esteja correto apenas quando aplicado à indução de resposta imune contra a varíola pela imunização com o vírus da varíola bovina, a vacínia.

Para determinar se a resposta realmente ocorreu, e para seguir sua evolução, o indivíduo imunizado é monitorizado para detectar o aparecimento de reagentes imunes dirigidos àquele antígeno específico. As respostas imunes à maioria dos antígenos induzem a produção tanto de anticorpos específicos como de células T efetoras específicas. A monitorização da resposta de anticorpos em geral envolve a análise de preparações relativamente “cruas” de **antissoro**. O **soro** é a fase fluida do sangue coagulado, que, ao ser retirada de um indivíduo imunizado é chamada de antissoro, pois contém anticorpos específicos contra o antígeno imunizante, bem como outras proteínas séricas solúveis. Para estudar as respostas imunes mediadas por células T, são testados linfócitos do sangue ou células de órgãos linfóides, como o baço. As respostas de células T são mais frequentemente estudadas em animais experimentais do que em humanos.

Qualquer substância que possa desencadear uma resposta imune é considerada **imunogênica** e é chamada de **imunógeno**. Existe uma clara distinção operacional entre um imunógeno e um antígeno. Um antígeno é definido como qualquer substância que pode se ligar a um determinado anticorpo. Portanto, todos os antígenos possuem o potencial de induzir anticorpos específicos, mas alguns precisam estar ligados a um imunógeno para poder fazer isso. Isso quer dizer que, embora todos os imunógenos sejam antígenos, nem todos os antígenos são imunógenos. Os antígenos mais frequentemente usados na imunologia experimental são as proteínas, e anticorpos contra proteínas são de grande utilidade na imunologia experimental e na medicina. No entanto, proteínas purificadas nem sempre são imunogênicas e, para provocarem uma resposta imune, devem ser administradas com um adjuvante (ver Seção A-4). Carboidratos, ácidos nucleicos e outros tipos de moléculas são todos antígenos potenciais, mas irão, com frequência, induzir uma resposta imune apenas quando ligados a uma proteína carreadora. Assim, a imunogenicidade dos antígenos proteicos determinará o resultado de quase todas as respostas imunes.

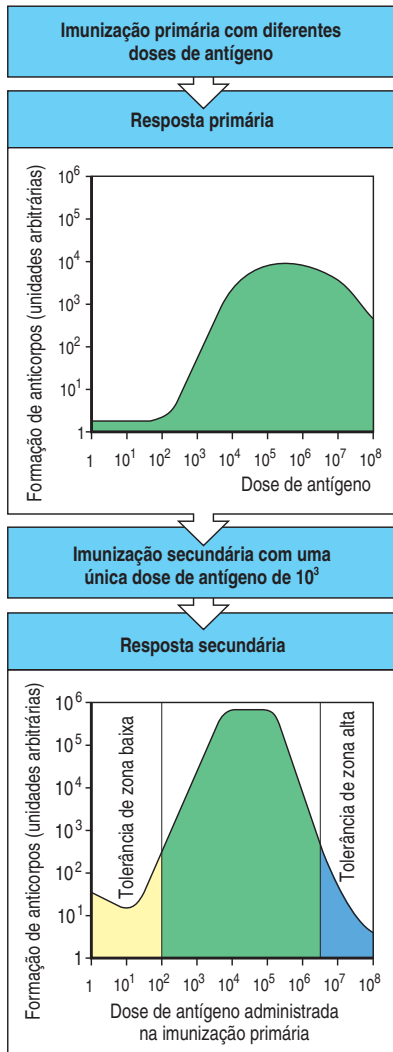


Figura A.1 A dose do antígeno usada na imunização inicial afeta as respostas primária e secundária. A típica curva de dose-resposta antigênica aqui ilustrada mostra a influência da dose na resposta primária (quantidade de anticorpo produzido expressa em unidades arbitrárias) e o efeito da dose utilizada para a atração sobre uma resposta secundária de anticorpo, induzida por uma dose antigênica de 1.000 unidades arbitrárias de massa. Doses muito baixas de antígeno não causam resposta imune. Doses ligeiramente maiores parecem inibir a produção de anticorpo específico, um efeito conhecido como tolerância de zona baixa. Acima dessas doses, há um aumento progressivo na resposta até atingir um platô. Doses muito elevadas do antígeno também inibem a responsividade imune a uma exposição subsequente, um fenômeno conhecido como tolerância de zona alta.

O antissoro produzido pela imunização, mesmo com antígenos mais simples, contém muitas moléculas de anticorpos diferentes, que se ligam ao imunógeno de formas discretamente diferentes. Alguns anticorpos em um antissoro podem sofrer reação cruzada. Uma **reação cruzada** é definida como a ligação de um anticorpo a um outro antígeno que não o imunógeno; a maioria dos anticorpos pode reagir com moléculas semelhantes, mas, ocasionalmente, alguns se ligarão a antígenos sem uma relação clara com o imunógeno. Esses anticorpos que sofrem reação cruzada podem criar problemas quando o antissoro é usado para detectar um antígeno específico. Eles podem ser removidos do antissoro por **absorção** com o antígeno de reação cruzada, deixando para trás os anticorpos que se ligam apenas ao imunógeno. A absorção pode ser realizada por cromatografia de afinidade, utilizando-se um antígeno imobilizado – uma técnica que também é usada para a purificação de anticorpos ou antígenos (ver Seção A-5). Entretanto, a maioria dos problemas de reação cruzada pode ser evitada produzindo-se anticorpos monoclonais (ver Seção A-12).

Embora quase todas as estruturas possam ser reconhecidas pelos anticorpos como um antígeno, apenas as proteínas costumam induzir uma resposta imune adaptativa inteiramente desenvolvida. Isso ocorre porque as proteínas têm a capacidade de se ligar às células T, que contribuem para a indução da maioria das respostas de anticorpos e são necessárias à memória imune. As proteínas se ligam às células T porque essas reconhecem os antígenos como fragmentos peptídicos de proteínas, ligados às moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Uma resposta imune adaptativa que inclua a memória imune pode ser induzida por antígenos não-peptídicos apenas quando eles estão ligados a uma proteína carreadora, que pode se ligar às indispensáveis células T (ver Seção 9-3 e Figura 9.4).

A memória imunológica é produzida como resultado da **imunização primária** ou inicial, que provoca a **resposta imune primária**. Isso também é conhecido como **priming** (atração), pois o animal ou a pessoa estará, então, instruído (*primed*), como uma bomba, a desencadear uma resposta mais potente nos próximos encontros com o mesmo antígeno. A resposta é mais intensa a cada imunização, de modo que as respostas **secundárias**, **terciárias** e subsequentes serão de magnitude crescente (Figura A.1). A exposição repetida ao antígeno para se obter um estado de imunidade exacerbado é conhecida como **hiperimunização**.

Certas propriedades de uma proteína, que favorecem a ativação de uma resposta imune adaptativa, foram definidas pelo estudo das respostas de anticorpos contra proteínas simples, como a lisozima da clara de ovo de galinha e os antígenos polipeptídicos sintéticos (Figura A.2). Quanto maior e mais complexa a proteína e maior sua diferença das proteínas do indivíduo, maior a chance de que ela desencadeie uma resposta. Isso porque essas respostas dependem da degradação da proteína em peptídeos que possam ligar-se às moléculas do MHC e do subsequente reconhecimento desses complexos peptídeo:MHC pelas células T. Quanto maior e mais distinto for um antígeno proteico, maior a chance de conter tais peptídeos. Antígenos particulados ou agregados são mais imunogênicos porque são captados com maior eficiência pelas células apresentadoras de antígeno especializadas, responsáveis pelo início da resposta. De fato, pequenas proteínas solúveis são incapazes de desencadear uma resposta, a menos que sofram agregação de alguma forma. Muitas vacinas, por exemplo, usam antígenos proteicos agregados para potencializar a resposta imune.

A-1 Haptenos

Pequenas moléculas orgânicas de estrutura simples, como fenil arsenatos e nitro-fenils, não provocam a formação de anticorpos quando injetadas isoladamente. Entretanto, anticorpos podem ser produzidos contra essas moléculas se elas estiverem ligadas covalentemente, por uma simples reação química, a uma proteína

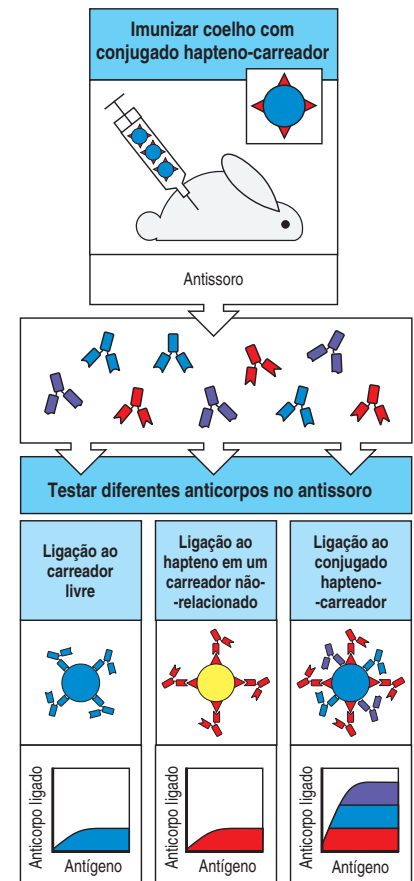
Fatores que influenciam a imunogenicidade das proteínas		
Parâmetro	Imunogenicidade aumentada	Imunogenicidade reduzida
Tamanho	Grande	Pequena (MW<2.500)
Dose	Intermediária	Alta ou baixa
Via de administração	Subcutânea > intraperitoneal > intravenosa ou intragástrica	
Composição	Complexa	Simples
Forma	Particulada	Solúvel
	Desnaturada	Original
Semelhança com proteínas próprias	Muitas diferenças	Poucas diferenças
Adjuvantes	Liberção lenta	Liberção rápida
	Bactéria	Sem bactéria
Interação com MHC do indivíduo	Eficaz	Ineficaz

Figura A.2 Propriedades intrínsecas e fatores extrínsecos que afetam a imunogenicidade das proteínas.

carreadora. Tais moléculas pequenas foram denominadas **haptenos** (do grego *haptēin*, ligar-se, unir-se) pelo imunologista Karl Landsteiner, o primeiro a estudá-las no início de 1900. Ele observou que animais imunizados contra um complexo hapteno-carreador produziam três conjuntos distintos de anticorpos (Figura A.3). Um conjunto incluía anticorpos hapteno-específicos, que reagiam contra o mesmo hapteno ligado a qualquer carreador, bem como contra o hapteno livre. O segundo conjunto de anticorpos era específico contra a proteína carreadora, conforme demonstrado pela sua habilidade de ligar-se tanto à proteína modificada pelo hapteno como à proteína carreadora não-modificada. Finalmente, alguns anticorpos reagiam apenas contra o conjugado hapteno-carreador específico usado para a imunização. Landsteiner estudou principalmente a resposta de anticorpos contra o hapteno, pois essas pequenas moléculas podiam ser sintetizadas em diversas formas muito semelhantes. Ele observou que os anticorpos gerados contra um dado hapteno se ligavam a ele, mas, em geral, não a outros muito semelhantes em sua estrutura química. A ligação de haptenos por anticorpos anti-hapteno desempenhou um papel importante na definição da precisão da ligação dos anticorpos aos antígenos. Anticorpos anti-haptenos também são importantes do ponto de vista médico, pois são os mediadores das reações alérgicas à penicilina e a outros compostos que induzem uma resposta de anticorpos quando se ligam a proteínas próprias (ver Seção 13-11).

Figura A.3 Anticorpos podem ser induzidos por pequenos grupos químicos chamados haptenos apenas quando estes estão conjugados a uma proteína carreadora imunogênica. Três tipos de anticorpos são produzidos. Um grupo (azul) reage com a proteína carreadora isolada, sendo chamado carreador-específico. Outro (vermelho) liga-se ao hapteno em qualquer carreador, ou livre em solução, e é chamado de hapteno-específico. Outro (roxo)

liga-se apenas ao conjugado específico de hapteno e carreador usado para a imunização, ligando-se aparentemente aos sítios nos quais o hapteno se une ao carreador, sendo chamado de conjugado-específico. A quantidade de cada tipo de anticorpo nesse soro é exibida esquematicamente nos gráficos inferiores; note que o antígeno original liga-se a mais anticorpo do que a soma anti-hapteno e anticarreador, o que se deve à ligação adicional de anticorpo conjugado-específico.



A-2 Vias de imunização

As vias pelas quais o antígeno é administrado afetam tanto a magnitude quanto o tipo de resposta obtida. As vias mais comuns pelas quais os antígenos são introduzidos experimentalmente ou como vacinas no organismo são por meio de injeções **subcutâneas (s.c.)** nos tecidos, injeções entre a epiderme e as camadas da derme conhecidas como **intradérmicas (i.d.)**, injeções **intramusculares (i.m.)**, injeções **intravenosas (i.v.)** ou por transfusão diretamente na circulação sanguínea, no trato gastrointestinal por administração oral e no trato respiratório, por inalação, **intranasal (i.n.)**.

Antígenos injetados no tecido subcutâneo em geral provocam uma forte resposta, provavelmente porque são capturados pelas células de Langerhans e apresentados eficientemente aos linfonodos locais; portanto, esse método é o mais usado quando o objetivo do experimento é produzir anticorpos específicos ou células T contra um determinado antígeno. Antígenos injetados ou transfundidos diretamente na circulação tendem a induzir uma falta de resposta imune ou tolerância, a não ser que se liguem às células do hospedeiro ou estejam na forma de agregados que serão facilmente capturados pelas células apresentadoras de antígeno.

A administração do antígeno via trato gastrointestinal é mais usada para o estudo da alergia. Essa tem efeitos distintos, frequentemente provocando uma resposta local de anticorpos na lâmina própria do intestino, produzindo um estado de tolerância sistêmica que se manifesta como uma resposta diminuída ao mesmo antígeno, se for administrado subsequentemente, na forma imunogênica, em algum outro local do organismo. Esta “tolerância dividida” pode ser importante para evitar alergia a antígenos dos alimentos, pois a resposta local impede que antígenos alimentares penetrem no organismo, e a inibição da imunidade sistêmica auxilia a prevenir a formação de anticorpos IgE, que são os causadores da alergia (ver Capítulo 13).

A introdução do antígeno no trato respiratório é também empregada para o estudo de alergia. Antígenos proteicos que entram no organismo através do epitélio respiratório tendem a provocar uma resposta alérgica por razões ainda não conhecidas.

A-3 Os efeitos da dose do antígeno

A magnitude da resposta imune depende da dose do imunógeno administrada. Abaixo de uma dose limítrofe, a maioria das proteínas não desencadeia qualquer resposta imune. Acima dessa dose limítrofe, existe um aumento gradual da resposta conforme a dose do antígeno é aumentada, até que um amplo platô seja alcançado, seguido de um declínio com doses muito altas do antígeno (Figura A.1). Como a maioria dos agentes infecciosos entra no organismo em pequeno número, as respostas imunes são desencadeadas apenas por aqueles patógenos que conseguem se multiplicar até um nível suficiente para exceder a dose limítrofe do antígeno. A ampla resposta ótima permite que o sistema responda aos agentes infecciosos em uma grande variação de doses. Em doses muito altas do antígeno, a resposta imune é inibida, o que pode ser importante para a manutenção da tolerância às proteínas do próprio organismo, como as proteínas plasmáticas, por exemplo. Em geral, a resposta imune secundária e as respostas subsequentes ocorrem com doses de antígeno mais baixas e atingem valores de platô muito altos, o que é um sinal de memória imunológica. Entretanto, sob algumas condições, doses muito baixas ou muito altas do antígeno podem induzir estados não-responsivos, conhecidos respectivamente como **tolerância de zona baixa** ou **de zona alta**.

A-4 Adjuvantes

A maioria das proteínas é pouco ou nada imunogênica quando administrada isoladamente. Respostas imunes adaptativas fortes contra antígenos proteicos quase

sempre requerem que o antígeno seja injetado em uma mistura conhecida como **adjuvante**. Um adjuvante é qualquer substância que aumente a imunogenicidade de outras substâncias injetadas misturadas com o adjuvante. Os adjuvantes diferem das proteínas carreadoras por não formarem ligações estáveis com o imunógeno. Além disso, os adjuvantes são, em geral, necessários às imunizações iniciais, ao passo que os carreadores são necessários para desencadear não apenas a resposta primária ao hapteno, mas também as subsequentes. Os adjuvantes de uso mais comum estão listados na Figura A.4.

Os adjuvantes podem aumentar a imunogenicidade de duas formas distintas. Primeiro, eles convertem antígenos proteicos solúveis em material particulado, facilmente ingerido por células apresentadoras de antígeno, como os macrófagos. Por exemplo, o antígeno pode ser absorvido em partículas do adjuvante (como o alúmen), ou particulado por emulsificação em óleos minerais, ou incorporado em partículas coloidais de ISCOMs. Isso aumenta um pouco a imunogenicidade, mas esses adjuvantes são relativamente fracos, a menos que associados a bactérias ou componentes de bactérias. Esses componentes bacterianos são a segunda maneira pela qual os adjuvantes podem aumentar a imunogenicidade, e, embora sua exata contribuição nesse aumento seja desconhecida, eles certamente são o componente mais importante de um adjuvante. Os produtos microbianos podem sinalizar para que os macrófagos ou as células dendríticas se tornem células apresentadoras de antígeno efetivas (ver Capítulo 2). Um dos seus efeitos é induzir a produção de citocinas inflamatórias e potentes respostas inflamatórias locais; tal efeito provavelmente é intrínseco a sua ação em aumentar as respostas, mas impossibilita seu uso no homem.

Entretanto, algumas vacinas humanas contêm antígenos microbianos que também podem atuar como adjuvantes eficazes. Por exemplo, constituintes purificados da bactéria *Bordetella pertussis* – o agente causador da coqueluche – são usados tanto como antígeno quanto como adjuvante na vacina tríplice DPT (difteria, pertussis, tétano) contra essas doenças.

Adjuvantes que melhoram as respostas imunes		
Adjuvantes	Composição	Mecanismo de ação
Adjuvante incompleto de Freund	Emulsão óleo em água	Liberção lenta do antígeno; ingestão macrófaga
Adjuvante completo de Freund	Emulsão óleo em água com micobactérias mortas	Liberção lenta do antígeno; ingestão macrófaga aumentada; Indução de coestimuladores nos macrófagos
Adjuvante de Freund com MDP	Emulsão óleo em água com muramildipeptídeo (MDP), um constituinte de micobactérias	Semelhante ao do adjuvante completo de Freund
Alúmen (hidróxido de alumínio)	Gel de hidróxido de alumínio	Liberção lenta do antígeno; ingestão macrófaga aumentada
Alúmen mais <i>Bordetella pertussis</i>	Gel de hidróxido de alumínio com <i>B. pertussis</i>	Liberção lenta do antígeno; ingestão macrófaga aumentada; indução de coestimuladores
Complexos imunoestimuladores (ISCOMs)	Matriz de Quil A contendo proteínas de vírus	Liberção do antígeno no citosol; permite indução de células T citotóxicas

Figura A.4 Adjuvantes comuns e seu uso. Os adjuvantes são misturados ao antígeno e, em geral, o tornam particulado, o que ajuda a reter o antígeno no corpo e promove a captação pelos macrófagos. A maior parte dos adjuvantes inclui bactérias ou componentes bacterianos que estimulam os macrófagos, auxiliando na indução da resposta imune. Os ISCOMs (*immune stimulatory complexes*) são pequenas micelas do detergente Quil A; quando são colocadas proteínas virais nessas micelas, elas aparentemente se fundem à célula apresentadora de antígeno, possibilitando que o antígeno penetre no citosol. Assim, a célula apresentadora de antígeno pode estimular a resposta contra a proteína, tanto quanto um vírus que infectasse essas células estimularia uma resposta antiviral.

Detecção, quantificação e caracterização dos anticorpos e seu uso como ferramentas para pesquisa e diagnóstico

As células B contribuem para a resposta imune adaptativa com a secreção de anticorpos, e sua resposta a um imunógeno injetado é, em geral, medida pela análise do anticorpo específico produzido na **resposta imune humoral**. Isso é realizado por um ensaio para o anticorpo que se acumula na fase líquida do sangue ou **plasma**; esses anticorpos são chamados de anticorpos circulantes. O anticorpo circulante é, em geral, medido após a coleta de sangue, deixando que coagule e separando-se o soro do coágulo. A quantidade e as características do anticorpo no antissoro obtido são, então, determinadas usando-se os ensaios descritos nas Seções A-5-A-11.

As características mais importantes de uma resposta de anticorpos são a especificidade, a quantidade, o isotipo ou a classe e a afinidade dos anticorpos produzidos. A **especificidade** determina a habilidade do anticorpo em distinguir seu imunógeno de outros antígenos. A **quantidade** do anticorpo pode ser determinada de várias maneiras e é uma função do número de células B envolvidas na resposta, sua taxa de síntese do anticorpo e a persistência do anticorpo após sua produção. A persistência de um anticorpo no plasma e fluido extracelular que banha os tecidos é determinada principalmente pelo seu **isotipo** ou **classe** (ver Seções 4-12 e 9-14). Cada isotipo possui uma meia-vida *in vivo* diferente. A composição dos isotipos de uma resposta de anticorpos também determina as funções biológicas que esses anticorpos podem exercer e os locais onde podem ser encontrados. Finalmente, a força de ligação de um anticorpo com o seu antígeno em termos de um único sítio de ligação do antígeno ligado a um antígeno monovalente é denominada **afinidade** (a força total de ligação de uma molécula com mais de um sítio de ligação é chamada de **avidez**). A força de ligação é importante, pois quanto maior a afinidade de um anticorpo com o seu antígeno, menos anticorpo será necessário para eliminar esse antígeno, já que anticorpos com maior afinidade poderão responder e ligar-se em concentrações mais baixas do antígeno. Todos esses parâmetros da resposta imune humoral ajudam a determinar a capacidade dessa resposta de proteger o hospedeiro contra infecções.

As moléculas de anticorpos são altamente específicas para o seu antígeno correspondente, sendo capazes de detectar uma molécula de um antígeno proteico dentre mais de 10^8 moléculas similares. Isso torna os anticorpos fáceis de isolar e estudar, e podem ser usados como inestimáveis sondas de processos biológicos. Enquanto a química convencional teria grande dificuldade em distinguir entre duas moléculas proteicas tão similares quanto a insulina humana e a suína, ou duas estruturas tão semelhantes como *orto* e *paranitrofenil*, anticorpos podem ser desenvolvidos para que sejam capazes de discriminá-las de forma precisa. O valor dos anticorpos como sondas moleculares tem estimulado o desenvolvimento de várias técnicas sensíveis e altamente específicas para a avaliação de sua presença, para determinar sua especificidade e afinidade para uma gama de antígenos e determinar suas capacidades funcionais. Muitas técnicas-padrão usadas na biologia exploram a especificidade e a estabilidade da ligação antígeno-anticorpo. Protocolos minuciosos para a realização desses ensaios de anticorpos estão disponíveis nos livros sobre métodos em imunologia. Ilustraremos aqui apenas as técnicas mais importantes, especialmente aquelas usadas para o estudo da própria resposta imune.

Alguns ensaios para anticorpos medem a ligação direta do anticorpo ao seu antígeno. Esses ensaios baseiam-se em **interações primárias**. Outros determinam a quantidade de anticorpo presente pelas mudanças que eles induzem no estado

físico do antígeno, como a precipitação de um antígeno solúvel ou o agrupamento de partículas antigênicas. Essas são chamadas de interações secundárias. Os dois tipos de ensaio podem ser usados para medir a quantidade e a especificidade dos anticorpos produzidos após a imunização, e ambos podem ser aplicados em uma ampla gama de problemas biológicos.

Como os ensaios para anticorpos foram originalmente realizados com o soro de indivíduos imunes, eles são, em geral, chamados de **ensaio sorológico**, e o uso de anticorpos é frequentemente chamado de **sorologia**. A quantidade de anticorpo é, em geral, determinada por ensaios de ligação de antígenos, após a titulação do antissoro por diluições seriadas. O ponto no qual a ligação cai para 50% do máximo é chamado de **título** de um antissoro.

A-5 Cromatografia de afinidade

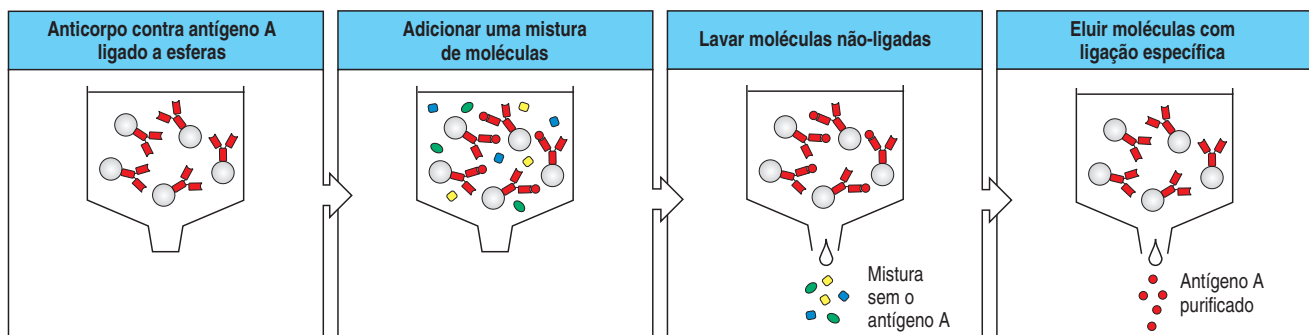
Um anticorpo específico pode ser isolado de um antissoro pelo emprego da **cromatografia de afinidade**, que utiliza a ligação específica do anticorpo ao antígeno fixado em uma matriz sólida (Figura A-5). O antígeno é ligado de forma covalente a pequenas esferas quimicamente reativas que são colocadas em uma coluna; o antissoro passará, então, pelas esferas. O anticorpo específico irá ligar-se ao antígeno fixado, enquanto todas as outras proteínas do soro, incluindo anticorpos contra outras substâncias, são lavadas da coluna. Os anticorpos específicos são, então, eluídos, pela redução do pH para 2,5 ou pelo aumento para acima de 11. Isso demonstra que os anticorpos se ligam de forma estável sob condições fisiológicas de concentração de sais, temperatura e pH, mas as ligações são reversíveis pois as pontes são não-covalentes. A cromatografia de afinidade também pode ser usada para purificar antígenos de misturas complexas, fazendo-se a ligação de anticorpo específico às esferas. A técnica é conhecida como cromatografia de afinidade porque separa as moléculas com base na afinidade de uma pela outra.

A-6 Radioimunoensaio (RIA), ensaio imunoenzimático (ELISA) e ensaio de inibição competitiva

Dois ensaios de ligação direta para anticorpos, de uso comum, são o **radioimunoensaio (RIA, radioimmunoassay)** e o **ensaio imunoenzimático (ELISA; enzyme-linked immunosorbent assay)**. Os dois usam o mesmo princípio, mas o meio de detectar a ligação específica é diferente. O radioimunoensaio é normalmente usado para medir os níveis de hormônio no sangue e em fluidos teciduais, ao passo que o ELISA é frequentemente usado no diagnóstico viral,

Figura A.5 A cromatografia de afinidade usa a ligação antígeno:anticorpo para purificar antígenos ou anticorpos. Para purificar um determinado antígeno dentro de uma mistura complexa de moléculas, usa-se um anticorpo monoclonal ligado a uma matriz insolúvel, como as esferas de cromatografia. A mistura será, então, passa-

da pela matriz, para que o antígeno de interesse se ligue ao anticorpo específico; as outras moléculas são lavadas. O antígeno de interesse será, então, eluído por alteração do pH, que, em geral, rompe as ligações anticorpo:antígeno. Os anticorpos podem ser separados da mesma forma, com antígenos ligados a esferas (não mostrado).



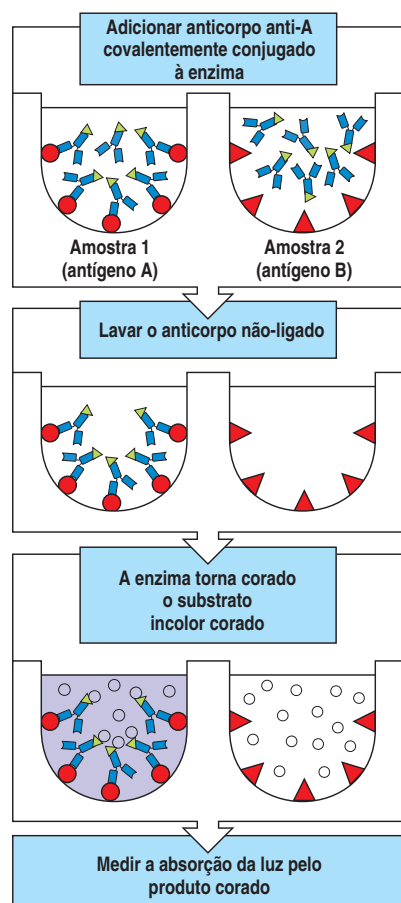


Figura A.6 O princípio do teste ELISA. Para identificar o antígeno A, seu anticorpo específico purificado é ligado quimicamente a uma enzima. As amostras a serem testadas são colocadas sobre a superfície de poços plásticos, aos quais se ligam inespecificamente; locais de adesividade residual são bloqueados pela adição de proteínas irrelevantes (não mostrado). O anticorpo marcado é, então, acrescido aos reservatórios sob condições nas quais se evita a ligação inespecífica, de modo que apenas o antígeno A retém o anticorpo na superfície. O anticorpo marcado não-ligado é removido dos reservatórios pela lavagem, enquanto o anticorpo ligado é detectado por uma reação de troca de coloração enzima-dependente. Esse ensaio permite que séries de reservatórios, conhecidas como placas de microtitulação, sejam lidas em espectrofotômetros multicanais de fibras ópticas, o que aumenta muito a rapidez do teste. Modificações desse ensaio básico possibilitam que anticorpos ou antígenos sejam medidos em amostras desconhecidas, como mostrado nas Figuras A.7 e A.29 (ver também Seção A-10).

por exemplo, para detectar casos de infecção por HIV. Para ambos, é necessária uma preparação pura de um antígeno ou de um anticorpo conhecido, ou ambos, para padronizar o ensaio. Descreveremos o ensaio com uma amostra de anticorpo puro, que é o caso mais comum. No RIA para um antígeno, um anticorpo puro contra o antígeno é marcado radioativamente, em geral com ^{125}I . Para o ELISA, uma enzima é quimicamente ligada ao anticorpo. O componente não-marcado, que nesse caso é o antígeno, é ligado a um suporte sólido, tal como um poço de uma microplaca, que irá adsorver uma certa quantidade de qualquer proteína.

O anticorpo marcado pode ligar-se ao antígeno não-marcado, sob condições em que a adsorção inespecífica é bloqueada; todos os anticorpos não-ligados e outras proteínas são retirados por lavagens. A ligação do anticorpo, no RIA, é medida diretamente pela quantidade de radioatividade retida nos poços, ao passo que no ELISA a ligação é medida por uma reação que torna um substrato incolor em um produto colorido (Figura A-6). A mudança de cor pode ser lida diretamente na placa onde ocorreu, facilitando a coleta de dados. O ELISA também evita os perigos do uso da radiação, o que o torna o método preferido da maioria dos ensaios de ligação direta. A marcação de anticorpos anti-imunoglobulinas (ver Seção A-10) pode também ser usada no RIA e no ELISA para detectar a ligação de um anticorpo não-marcado a antígenos não-marcados ligados a placas. Nesse caso, o anticorpo anti-imunoglobulina marcado é usado em uma segunda camada. O uso dessa segunda camada amplifica o sinal, pois pelo menos duas moléculas de anticorpo anti-imunoglobulina são capazes de se ligarem a cada anticorpo não-marcado. O RIA e o ELISA podem também ser desenvolvidos com anticorpos não-marcados ligados à placa, e o antígeno marcado é adicionado.

Uma modificação do ELISA conhecida como **ELISA sanduíche** ou de **captura** (ou, geralmente, **ensaio de captura do antígeno**) pode ser empregada para detectar produtos secretados, como citocinas. Em vez de ligar o antígeno diretamente à placa, são ligados anticorpos específicos para o antígeno. Esses são capazes de ligar o antígeno com alta afinidade, concentrando-o na superfície da placa, mesmo com antígenos que se encontram em baixas concentrações na mistura inicial. Um anticorpo distinto marcado, que reconhece um epítipo diferente daquele anteriormente mobilizado na placa é usado para detectar o antígeno ligado.

Esses ensaios ilustram dois aspectos cruciais de todos os ensaios sorológicos. Primeiro, pelo menos um dos reagentes deve estar disponível em forma pura e detectável, permitindo a obtenção de informações quantitativas. Segundo, deve haver uma maneira de separar a fração ligada do reagente marcado da fração não-ligada (livre), de forma que a porcentagem de ligação específica possa ser determinada. Normalmente essa separação é obtida pela fixação do componente não-marcado ligado ao suporte sólido. As moléculas marcadas que não se ligam podem ser, então, lavadas, deixando apenas o componente marcado que se ligou. Na Figura A.6, o antígeno não-marcado é fixado ao poço, e o anticorpo marcado é capturado ao ligar-se a ele. A separação do componente ligado do livre é uma etapa essencial de todos os ensaios que usam anticorpos.

O RIA e o ELISA não permitem que a quantidade de antígeno ou anticorpo em uma amostra de composição desconhecida seja medida diretamente, pois ambos dependem da ligação de um antígeno ou anticorpo puro e marcado. Existem diversas maneiras de contornar esse problema, uma das quais é o uso de um **ensaio de inibição competitiva**, conforme mostrado na Figura A.7. Nesse tipo de ensaio, a presença e a quantidade de um antígeno, em uma amostra desconhecida, são determinadas pela sua habilidade de competir com um antígeno marcado pela ligação a um anticorpo fixado à placa. Uma curva-padrão é inicialmente construída pela adição de quantidades variáveis de uma preparação-padrão conhecida, não-marcada. O ensaio pode, então, medir a quantidade do antígeno em amostras desconhecidas por comparação à curva-padrão. O ensaio

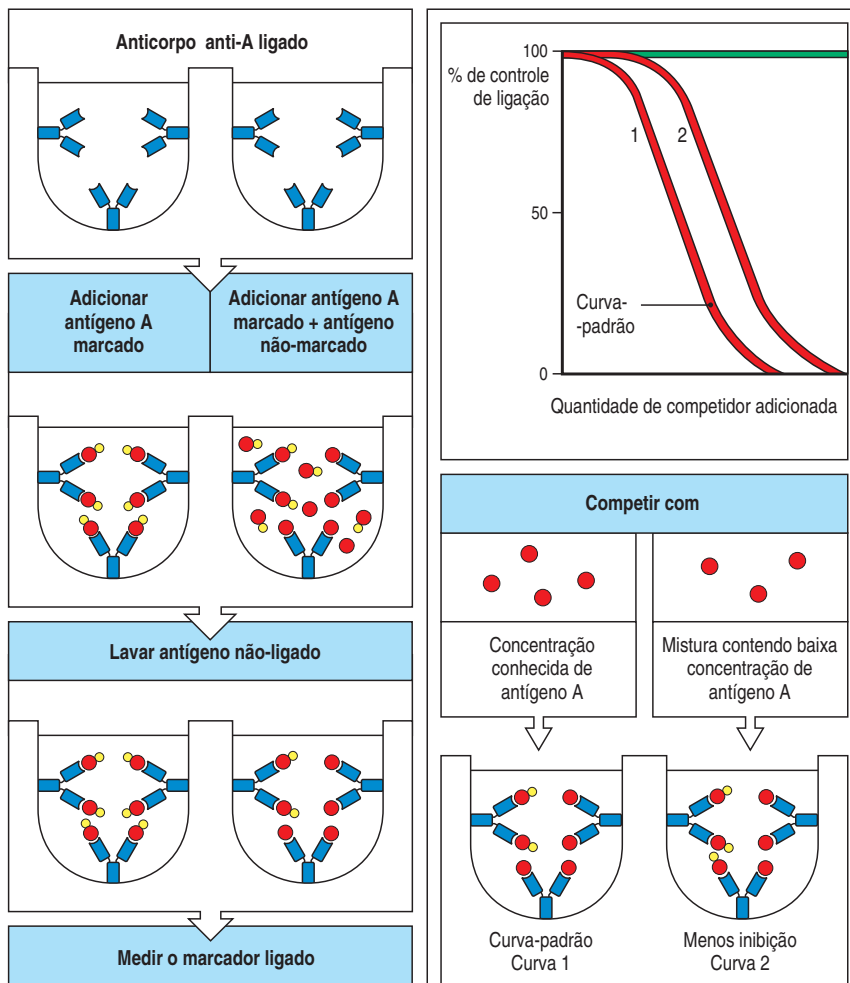


Figura A.7 Imunoensaio de inibição competitiva para antígenos em amostras desconhecidas. Uma quantidade determinada de anticorpo não-marcado é ligada a um conjunto de poços, a ele ligando-se uma preparação-padrão de referência de um antígeno marcado. Adiciona-se o padrão não-marcado ou as amostras-teste em quantidades variáveis, sendo medido o deslocamento do antígeno marcado, o que dá origem a curvas de inibição características. Obtem-se uma curva-padrão mediante o emprego de quantidades conhecidas de antígeno não-marcado, idêntico ao que é usado como espécime marcado; a comparação com essa curva permite que seja calculada a quantidade do antígeno em amostras desconhecidas. A linha verde do gráfico representa uma amostra destituída de qualquer substância com reação cruzada com anticorpos anti-A.








de inibição competitiva também pode ser usado para medir anticorpos em uma amostra de composição desconhecida, fixando o antígeno apropriado ao poço e medindo a habilidade da amostra em teste de inibir a ligação de um anticorpo específico marcado.

A-7 Hemaglutinação e tipagem sanguínea

A maioria dos ensaios sorológicos quantitativos usa a medição direta da ligação do anticorpo ao antígeno. Entretanto, alguns ensaios importantes baseiam-se na capacidade da ligação do anticorpo de alterar o estado físico do antígeno ao qual se liga. Essas interações secundárias podem ser detectadas de diversas formas. Por exemplo, quando um antígeno é exposto na superfície de uma grande partícula, como uma bactéria, os anticorpos podem fazer as bactérias **aglutinarem**. O mesmo princípio se aplica às reações usadas na tipagem sanguínea, mas aqui os antígenos visados são aqueles da superfície das hemácias. A reação de aglutinação causada pelos anticorpos contra esses antígenos é chamada de **hemaglutinação** (do grego, *haima*, sangue).

A hemaglutinação é usada para determinar o **grupo ABO** entre doadores e receptores de sangue. A aglutinação é induzida por anticorpos ou aglutininas chamadas anti-A ou anti-B, que se ligam ao grupo A ou B, respectivamente (Figura A.8). Esses antígenos de grupo sanguíneo estão arranjados em múltiplas cópias na superfície da hemácia, permitindo que as células se aglutinem quando sofrem

Figura A.8 A hemaglutinação é usada para identificar os grupos sanguíneos e parear doadores e receptores compatíveis para transfusão de sangue. As bactérias da flora intestinal possuem antígenos similares ou idênticos aos antígenos do grupo sanguíneo. Essas bactérias estimulam a formação de anticorpos contra esses antígenos nos indivíduos que não possuem o antígeno correspondente em suas próprias células (coluna à esquerda); assim, indivíduos do tipo O, que não têm A e B, possuem anticorpos anti-A e anti-B, ao passo que os indivíduos do tipo AB são destituídos de ambos os anticorpos. O padrão de aglutinação das hemácias de um doador ou receptor de anticorpos anti-A e anti-B revela o seu grupo sanguíneo ABO. Antes da transfusão, o soro do receptor também é testado quanto aos anticorpos que aglutinam os eritrócitos do doador, e vice-versa, um procedimento conhecido como pareamento cruzado, que pode evidenciar anticorpos potencialmente prejudiciais a outros grupos que não fazem parte do sistema ABO.

Eritrócitos de indivíduos do tipo				
				
Expressam as estruturas de carboidrato				
Soro de indivíduos do tipo	R-GlcNAc-Gal Fuc	R-GlcNAc-Gal-GalNAc Fuc	R-GlcNAc-Gal-Gal Fuc	R-GlcNAc-Gal-GalNAc Fuc + R-GlcNAc-Gal-Gal Fuc
 Anticorpos anti-A e anti-B	Ausência de aglutinação	Aglutinação	Aglutinação	Aglutinação
 Anticorpos anti-B	Ausência de aglutinação	Ausência de aglutinação	Aglutinação	Aglutinação
 Anticorpos anti-A	Ausência de aglutinação	Aglutinação	Ausência de aglutinação	Aglutinação
AB Ausência de anticorpos contra A ou B	Ausência de aglutinação	Ausência de aglutinação	Ausência de aglutinação	Ausência de aglutinação

reação cruzada com os anticorpos. Visto que a hemaglutinação envolve a reação cruzada de hemácias pela ligação simultânea do anticorpo a antígenos idênticos em células diferentes, essa reação demonstra que cada molécula de anticorpo possui pelo menos dois sítios idênticos de ligação ao antígeno.

A-8 Reação de precipitação

Quando quantidades suficientes de anticorpo são misturadas com antígenos macromoleculares solúveis, pode-se formar um precipitado visível, constituído de grandes agregados antígeno-anticorpo. A quantidade de precipitado depende das quantidades de antígeno e anticorpo e da proporção entre eles (Figura A.9). Essa **reação de precipitação** proporcionou o primeiro ensaio quantitativo para anticorpos, mas raramente é usada na imunologia. Entretanto, é importante entender a interação do antígeno com o anticorpo que leva a essa reação, pois a produção de **complexos antígeno:anticorpo**, também conhecidos como **complexos imunes**, ocorre *in vivo* em praticamente todas as respostas imunes, podendo eventualmente causar patologias importantes (Capítulos 13 e 14).

Na reação de precipitação, várias quantidades de antígeno solúvel são adicionadas a uma quantidade fixa de soro contendo o anticorpo. Conforme a quantidade de antígeno aumenta, a quantidade de precipitado produzida também aumenta até um máximo, para depois diminuir (Figura A.9). Quando pequenas quantidades

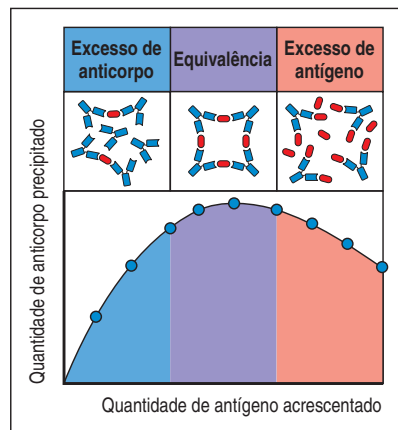


Figura A.9 O anticorpo pode precipitar antígenos solúveis. A análise do precipitado pode ser usada para criar uma curva de precipitação. Diferentes quantidades de antígeno são adicionadas a uma quantidade fixa de anticorpo, formando precipitados devido à interação das moléculas dos dois reagentes. O precipitado é recuperado e quantitativamente avaliado quanto ao anticorpo, e o sobrenadante é testado para antígenos ou anticor-

pos residuais. Isso define zonas de excesso de anticorpo, de equivalência e de excesso de antígeno. Na zona de equivalência, formam-se os maiores complexos antígeno-anticorpo. Na zona de excesso de antígeno, alguns dos complexos formados são muito pequenos para precipitarem. Esses complexos imunes solúveis podem causar danos aos pequenos vasos sanguíneos, quando se formam *in vivo* (Ver Capítulo 13).

do antígeno são adicionadas, os complexos antígeno:anticorpo são formados sob condições de excesso de anticorpo, de forma que cada molécula de antígeno está amplamente ligada por anticorpos e com ligação cruzada com outras moléculas de antígeno. Quando grandes quantidades de antígeno são adicionadas, formam-se apenas pequenos complexos antígeno:anticorpo, muitas vezes solúveis nessa zona de excesso de antígeno. Entre essas duas zonas, todo antígeno e anticorpo será precipitado, gerando uma zona de equivalência. Na zona de equivalência, grandes mosaicos de antígeno e anticorpo são formados por ligação cruzada. Embora todos os complexos antígeno:anticorpo possam potencialmente causar doença, os pequenos imunocomplexos solúveis, formados na zona de excesso de antígeno, podem persistir e causar doenças *in vivo*.

A reação de precipitação pode ser afetada pelo número de sítios de ligação que cada anticorpo possui para seu antígeno e pelo número máximo de anticorpos que podem ser ligados por uma molécula de antígeno ou partícula em determinado momento. Essas quantidades são definidas como a **valência** de cada anticorpo e do antígeno: a valência, tanto de anticorpo como de antígeno, deve ser maior do que dois antes que ocorra qualquer precipitação. A valência de um anticorpo depende de sua classe estrutural (ver Seção 4-16).

O antígeno sofrerá precipitação apenas se tiver vários locais de ligação de anticorpo. Essa condição está satisfeita em antígenos macromoleculares, pois possuem uma superfície complexa, à qual anticorpos de diferentes especificidades podem se ligar. O sítio em um antígeno em que cada molécula de anticorpo se liga é chamado de **determinante antigênico** ou **epítipo**. Entretanto, considerações estéricas limitam o número de moléculas de anticorpos diferentes que podem se ligar a um único antígeno em um dado momento, pois anticorpos que se ligam a epítipos que se sobrepõem parcialmente competirão pela ligação. Por essa razão, a valência de um antígeno é quase sempre menor que o seu número de epítipos (Figura A.10).

A-9 Diálise de equilíbrio: medida da afinidade e avides do anticorpo

A afinidade de um anticorpo é a força de ligação de um ligante monovalente a um único sítio de ligação de antígeno. A afinidade de um anticorpo que se liga a pequenos antígenos, como os haptenos que podem se difundir livremente através de uma membrana de diálise, pode ser determinada diretamente pelo método de **diálise de equilíbrio**. Coloca-se uma quantidade conhecida de anticorpos, cujas moléculas são muito grandes para cruzar a membrana de diálise, em um saco de diálise junto com diferentes quantidades de antígeno. As moléculas do antígeno que se ligam ao anticorpo não podem mais cruzar a membrana, de forma que apenas as moléculas de antígeno livre podem equilibrar-se dos dois lados. Medindo-se a concentração de antígeno dentro e fora do saco de diálise, pode-se determinar a quantidade de antígeno que está ligada, bem como a quantidade de antígeno livre após o equilíbrio ter sido atingido. Como se conhece a quantidade de anticorpo presente, a afinidade do anticorpo e o número de sítios de ligação específica para o antígeno por molécula de anticorpo podem ser determinados com essas informações. Os resultados são, em geral, avaliados por **análise de Scatchard** (Figura A.11). Essas análises foram usadas para demonstrar que uma molécula de anticorpo IgG possui dois sítios idênticos de ligação de antígeno.

Como a afinidade mede a força de ligação de um determinante antigênico a um único sítio de ligação de antígeno, um anticorpo reagindo com um antígeno que tenha múltiplos epítipos idênticos ou com a superfície de um agente patogênico irá frequentemente ligar-se a essa molécula ou partícula com seus dois sítios de ligação de antígeno. Isso causa um aparente aumento da força de ligação, pois ambos os sítios devem ser liberados ao mesmo tempo para que as duas moléculas se dissociem. Esse fenômeno é chamado, com frequência, de

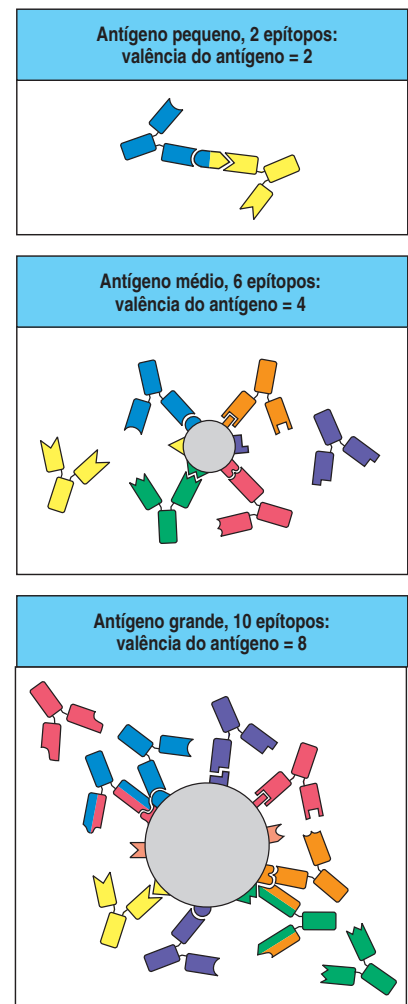
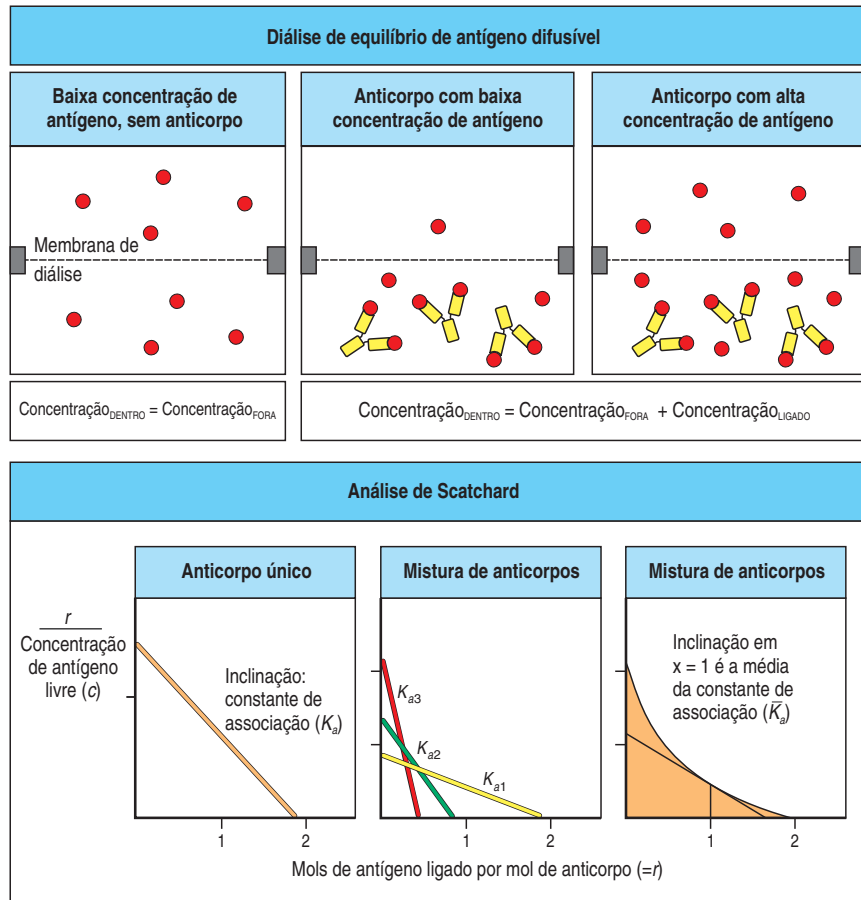


Figura A.10 Diferentes anticorpos ligam-se a distintos epítipos de uma molécula antigênica. A superfície de um antígeno possui muitos determinantes antigênicos potenciais ou epítipos, sítios aos quais pode se unir um anticorpo. O número de moléculas de anticorpo que podem ligar-se simultaneamente a uma molécula de antígeno define a valência antigênica. Considerações estéricas podem limitar o número de anticorpos diferentes que se unem à superfície de um antígeno, em um dado momento (quadros central e inferior), de modo que o número de epítipos de um antígeno é sempre maior ou igual a sua valência.

Figura A.11 A afinidade e a valência de um anticorpo podem ser determinadas pela diálise de equilíbrio. Uma quantidade conhecida de anticorpo é colocada em uma câmara de diálise e exposta a diferentes quantidades de um antígeno monovalente difusível, tal como um hapteno. No equilíbrio, a concentração do antígeno livre será a mesma nos dois lados da membrana, de modo que a cada concentração do antígeno adicionado, a fração desse reagente ligado é determinada pela diferença na concentração total do antígeno no interior e fora do saco (quadros superiores). Tal informação pode ser transformada em um gráfico de Scatchard, conforme mostrado aqui. Na análise de Scatchard, a razão de r/c (onde r = mols de antígeno ligados por mol de anticorpo e c = concentração molar do antígeno livre) é plotada contra r . O número de sítios de ligação por molécula de anticorpo pode ser determinado a partir do valor de r em uma concentração infinita de antígeno livre, onde $r/\text{livre} = 0$, ou, em outras palavras, na intercepção no eixo x . A análise de uma molécula IgG, na qual existem dois sítios idênticos de ligação com antígeno, é ilustrada no quadro à esquerda. A inclinação da linha é determinada pela afinidade da molécula de anticorpo pelo seu antígeno; se todas as moléculas de anticorpo forem idênticas em uma população, como acontece com os anticorpos monoclonais, obtém-se uma linha reta, cuja inclinação é igual a $-K_a$, onde K_a é a constante de associação (ou afinidade), e a constante de dissociação $K_d = 1/K_a$. No entanto, mesmo os antissoros gerados contra um simples determinante antigênico, como um hapteno, contêm populações moleculares heterogêneas (ver Seção A-1). Cada molécula de anticorpo, se isolada, faria parte do total e daria uma linha reta, cuja intercepção no eixo x é menor do que 2, já que ela contém apenas uma fração do total de sítios de ligação na população (quadro central). Como uma mistura, podem fornecer linhas curvas com intercepção no eixo x de 2, das quais é possível determinar uma afinidade média a partir da inclinação dessa linha em uma concentração antigênica na qual 50% dos sítios estão ligados, ou em $x = 1$ (quadro à direita). A constante de associação indica o estado de equilíbrio da reação $Ag + Ab = Ag:Ab$ (Ag , antígeno; Ab , anticorpo) e $K_a = [Ag:Ab]/[Ag][Ab]$. Essa constante reflete as taxas *on* e *off* da ligação do antígeno com o anticorpo; com antígenos pequenos como os haptenos, a ligação é em geral tão rápida quanto permite a difusão, enquanto as diferenças nas taxas *off* indicam a constante de afinidade. Com antígenos maiores, porém, a taxa *on* também pode variar à medida que a interação se torna mais complexa.



cooperatividade na ligação, mas não deve ser confundido com a ligação cooperativa, encontrada em proteínas como a hemoglobina, na qual a ligação de um ligante em um sítio de ligação aumenta a afinidade de um segundo sítio por seu ligante. A força total de ligação de um anticorpo com um antígeno ou uma partícula é chamada de **avidez** (Figura A.12). Para anticorpos IgG, a ligação bivalente pode aumentar a avidez de forma significativa. Em anticorpos IgM, que possuem dez sítios de ligação, a afinidade de cada sítio por um antígeno monovalente é, em geral, bastante baixa, mas a avidez de ligação de todo o anticorpo com a superfície de uma bactéria que apresenta múltiplos epítomos idênticos pode ser alta.

A-10 Anticorpos anti-imunoglobulinas

Uma estratégia mais geral, que evita a necessidade de marcar cada preparação de moléculas de anticorpos, é detectar anticorpos ligados, não-marcados, com um anticorpo marcado específico contra as próprias imunoglobulinas. As imunoglobulinas, como outras proteínas, são imunogênicas quando usadas para imunizar indivíduos de outras espécies. A maioria dos **anticorpos anti-imunoglobulinas** desenvolvidos dessa forma reconhece características conservadas comuns a todas as moléculas de imunoglobulinas. Outros podem ser específicos para cadeias de imunoglobulinas, leves ou pesadas, ou para isotipos específicos. Anticorpos produzidos por meio da imunização de cabras com IgG de camundongos são frequentemente usados na imunologia experimental. Tais anticorpos cabra anti-IgG de camundongo podem ser purificados utilizando-se cromatografia de afinidade, marcados e usados como uma sonda para anticor-

pos IgG ligados. Antissoro anti-imunoglobulina tem sido muito usado na clínica e na pesquisa desde sua introdução. Anticorpos anti-imunoglobulinas fluorescentes são amplamente usados, tanto na área da imunologia quanto em outras áreas da biologia, como reagentes secundários para a detecção de anticorpos específicos ligados, por exemplo, a estruturas celulares (ver Seções A-14 e A-16). Anticorpos anti-imunoglobulinas marcados podem também ser usados em radioimunoensaio ou ELISA (ver Seção A-6) para detectar a ligação de um anticorpo não-marcado às placas cobertas por antígeno.

Quando uma imunoglobulina é usada como antígeno para imunizar um animal de espécie diferente, ela será tratada como qualquer outra proteína estranha e provocará uma resposta de anticorpos. Anticorpos anti-imunoglobulinas podem ser produzidos para reconhecer os aminoácidos que caracterizam o isotipo do anticorpo injetado. Esses anticorpos **anti-isotípicos** reconhecem todas as imunoglobulinas do mesmo isotipo em todos os membros da espécie que deu origem ao anticorpo injetado.

É também possível produzir anticorpos que reconhecem diferenças na imunoglobulina de animais de uma mesma espécie devido à presença de múltiplos alelos de uma gene C específico na população (polimorfismo genético). Essas variantes alélicas são denominadas **alótípos**. Diferente dos anticorpos anti-isotípicos, os anticorpos antialotípicos reconhecerão uma determinada imunoglobulina de um determinado isotipo apenas em alguns indivíduos da espécie. Como os anticorpos diferem em suas regiões variáveis, é possível produzir anticorpos contra características específicas para os sítios de ligação do antígeno, os quais são denominados **idiotípos**.

Um diagrama esquemático mostrando as diferenças entre idiotípos, alótipo e isotipo é apresentado na Figura A-13. Historicamente, a principal característica de uma imunoglobulina foi definida usando-se marcadores genéticos isotípicos e alotípicos identificados por antissoros produzidos em diferentes espécies ou em indivíduos de uma mesma espécie, mas geneticamente distintos (ver Seção A-10). A segregação independente dos marcadores alotípicos e isotípicos revelou a existência de genes separados de cadeias pesadas, κ e λ . Tais anticorpos anti-idiotípicos, antialotípicos e anti-isotípicos ainda são muito usados na detecção de anticorpos e de células B em estudos experimentais ou no diagnóstico clínico.

Anticorpos específicos para cada isotipo de imunoglobulina pode ser produzido pela imunização de um animal de uma espécie diferente com uma preparação pura de um isotipo e então removendo os anticorpos que reagem de forma cruzada com imunoglobulinas de outros isotipos pelo uso de cromatografia de afinidade (ver Seção A-5). Um anticorpo **anti-isotipo** pode ser usado para medir qual a quantidade de anticorpos de um isotipo em particular, em um determinado antissoro, reagem com um dado antígeno. Essa reação é de especial importância para detectar pequenas quantidades de anticorpos específicos do isotipo IgE, que são responsáveis pela maioria das alergias. A presença no soro de uma pessoa de IgE se ligando a um antígeno se correlaciona com reações alérgicas a esse antígeno.

Uma maneira alternativa de detectar anticorpos ligados utiliza proteínas bacterianas para ligar-se às imunoglobulinas com alta afinidade e especificidade. Uma dessas, a **proteína A**, da bactéria *Staphylococcus aureus*, tem sido utilizada amplamente na imunologia para a purificação por afinidade de imunoglobulina e para a detecção de anticorpos ligados. O uso de reagentes secundários padrões, como anticorpos anti-imunoglobulina marcada ou proteína A, para detectar anticorpos ligados especificamente ao seu antígeno permite uma grande economia nos custos da marcação dos reagentes, além de criação de um sistema de detecção-padrão para que os resultados de ensaios diferentes possam ser comparados diretamente.

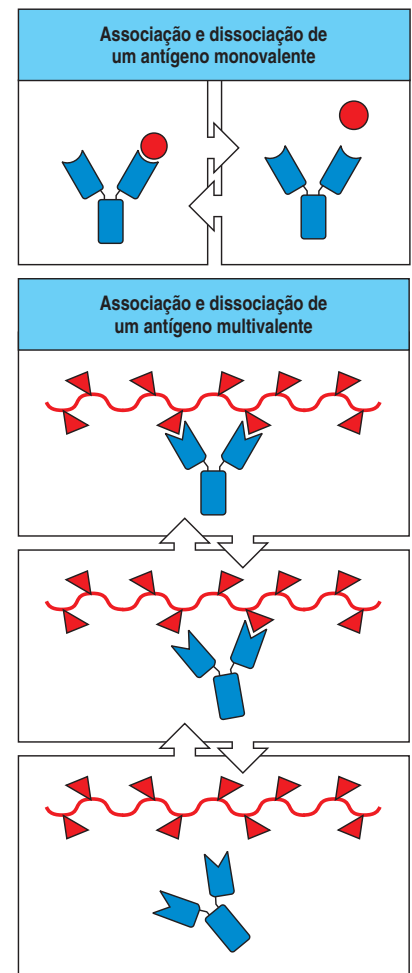
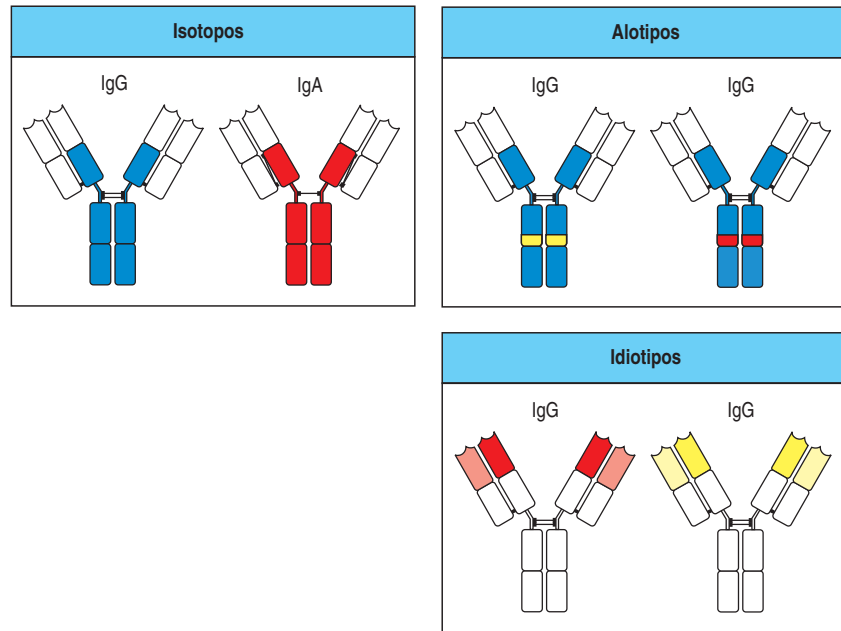


Figura A.12 A avides de um anticorpo é sua força de ligação ao antígeno intacto. Quando um anticorpo IgG reage com um ligante dotado de múltiplos epítomos idênticos, os dois sítios de ligação podem ligar a mesma molécula ou partícula. A força global de ligação, chamada de avides, é maior do que a afinidade – a força de ligação de um único sítio –, uma vez que os dois sítios devem dissociar-se ao mesmo tempo para que o anticorpo libere o antígeno. Essa propriedade é muito importante na união do anticorpo a bactérias, que geralmente possuem múltiplos epítomos idênticos em sua superfície.

Figura A.13 Diferentes tipos de variações entre as imunoglobulinas. Diferenças entre as regiões constantes devido ao uso de distintos genes de região C são denominadas isotipo. Diferenças devido a diferentes alelos de um mesmo gene C são denominados alotipos. Diferenças devido a um determinado rearranjo dos genes V_H e V_L são denominadas idiotipos.



A-11 Teste de Coombs e detecção de incompatibilidade Rhesus

Esses testes usam anticorpos anti-imunoglobulinas (ver Seção A-10) para detectar anticorpos que causam a **doença hemolítica do recém-nascido**, ou **eritroblastose fetal**. Anticorpos anti-imunoglobulinas foram inicialmente desenvolvidos por Robin Coombs, sendo o teste para essa doença ainda chamado de teste de Coombs. A doença hemolítica do recém-nascido ocorre quando uma mãe produz anticorpos IgG específicos para o **antígeno Rhesus** ou **antígeno do grupo sanguíneo Rh**, expresso nos eritrócitos do seu feto. Mães Rh-negativas produzem esses anticorpos quando expostas a hemácias fetais Rh-positivas, portadoras do antígeno Rh herdado do pai. Anticorpos IgG maternos são normalmente transportados através da placenta para o feto, onde irão proteger o recém-nascido contra infecções. Entretanto, os anticorpos IgG anti-Rh cobrem as hemácias fetais que serão destruídas no fígado, causando uma anemia hemolítica no feto e no recém-nascido.

Como os antígenos Rh estão bastante espaçados na superfície dos eritrócitos, os anticorpos IgG anti-Rh não podem fixar complemento e causar a lise dos eritrócitos *in vitro*. Além disso, por razões ainda não bem entendidas, os anticorpos contra antígenos do grupo sanguíneo Rh não aglutinam os eritrócitos como fazem os anticorpos dos antígenos do grupo sanguíneo ABO. Assim, detectar esses anticorpos era bastante difícil, até que anticorpos anti-imunoglobulina humana foram desenvolvidos. Com eles, anticorpos IgG maternos ligados aos eritrócitos fetais podem ser detectados após lavarem-se as células para remover imunoglobulinas não-ligadas presentes no soro fetal. Adicionar anticorpos anti-imunoglobulina humana aos eritrócitos fetais lavados causa a aglutinação de quaisquer células às quais estejam ligados anticorpos maternos. Esse é o **teste de Coombs direto** (Figura A-14), assim chamado por detectar diretamente os anticorpos ligados à superfície dos eritrócitos fetais. O **teste de Coombs indireto** pode ser usado para detectar anticorpos anti-Rh não-aglutinantes no soro materno. O soro é inicialmente incubado com eritrócitos Rh-positivos, que se ligam ao anticorpo anti-Rh; depois se lavam as células cobertas de anticorpos para remover as imunoglobulinas não-ligadas; os eritrócitos, então, são aglutinados com anticorpo anti-imunoglobulina (ver Figura A-14). O teste de Coombs indireto permite que se detectem incompatibilidades Rh que possam levar à doença hemolítica do recém-nascido, permitindo que a doença seja prevenida (ver Seção 10-19). O teste de Coombs também é empregado para detectar anticorpos contra fármacos que se ligam aos eritrócitos e causam anemia hemolítica.

Figura A.14 Testes de Coombs, direto e indireto, para anticorpos contra antígenos de hemácias. Uma mãe Rh⁻ de um feto Rh⁺ pode se tornar imunizada contra as hemácias fetais que entram na circulação materna, por ocasião do parto. Em uma gravidez subsequente com um feto Rh⁺, anticorpos IgG anti-Rh podem cruzar a placenta, danificando as células vermelhas fetais. Contrastando com os anticorpos anti-Rh, os anticorpos anti-ABO são do isotipo IgM e não podem atravessar a placenta e, assim, não causam dano. Os anticorpos anti-Rh não aglutinam as hemácias, mas sua presença na super-

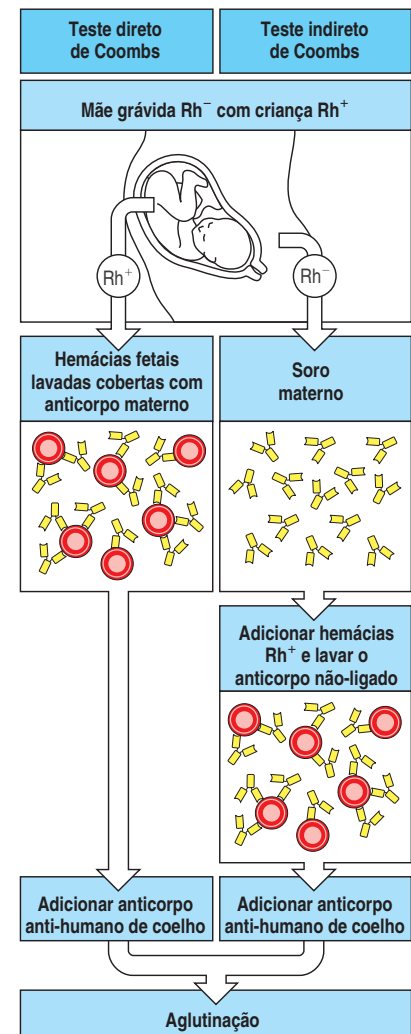
fície dos eritrócitos fetais pode ser demonstrada pela remoção das imunoglobulinas não-ligadas e, então, pela adição de anticorpo contra imunoglobulina humana, que irá aglutinar as células cobertas de anticorpos. A lavagem remove as imunoglobulinas não-relacionadas, que, de outro modo, poderiam reagir com o anticorpo anti-imunoglobulina humana. Os anticorpos anti-Rh podem ser identificados no soro materno por meio de um teste de Coombs indireto; o soro é incubado com hemácias Rh⁺, e, uma vez ocorrida a ligação do anticorpo, as hemácias são tratadas como no teste direto.

A-12 Anticorpos monoclonais

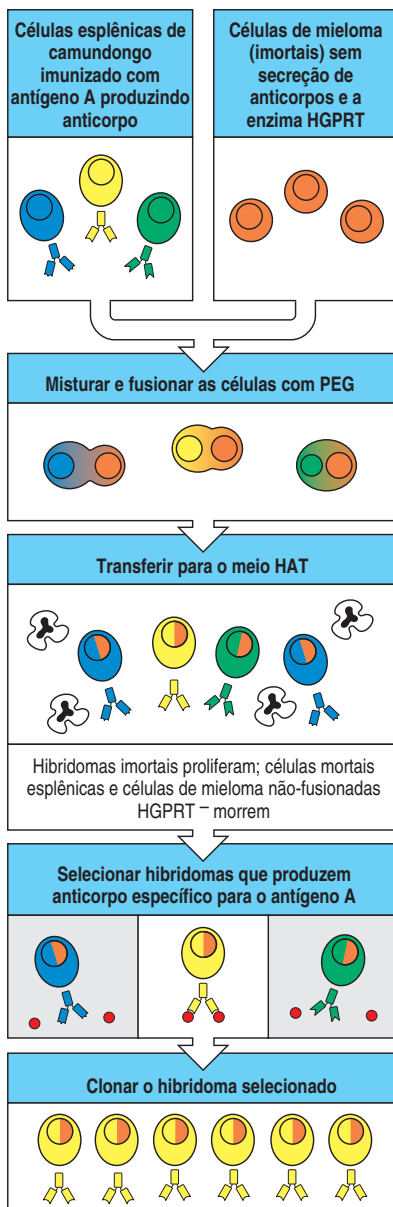
Os anticorpos gerados em uma resposta imune natural ou após imunização em laboratório são uma mistura de moléculas de diferentes especificidades e afinidades. Parte dessa heterogeneidade resulta da produção de anticorpos que se ligam a diferentes epítomos do antígeno imunizante. Porém, mesmo os anticorpos direcionados contra um único determinante antigênico, como o hapteno, podem ser muito heterogêneos, como demonstrado por **focalização isoeletrica**. Nessa técnica, as proteínas são separadas com base no seu ponto isoeletrico, o pH no qual sua carga total é zero. Ao se fazer uma eletroforese dessas proteínas em um gradiente de pH por um tempo suficiente, cada molécula migrará ao longo do gradiente até alcançar o pH no qual é neutra e, dessa forma, irá se concentrar (focalizará) nesse ponto. Quando um antissoro contendo anticorpos anti-hapteno é tratado dessa forma, e depois transferido para um suporte sólido tal como uma membrana de nitrocelulose, os anticorpos anti-hapteno podem ser identificados pela sua habilidade de fixar o hapteno marcado. A ligação de anticorpos, de vários pontos isoeletricos, ao hapteno mostra que mesmo os anticorpos que se ligam ao mesmo determinante antigênico podem ser heterogêneos.

Os antissoros são úteis para diversas finalidades biológicas, mas possuem certas desvantagens intrínsecas relacionadas à heterogenicidade dos anticorpos que contêm. Primeiro, cada antissoro é diferente de todos os outros antissoros, mesmo quando desenvolvidos em um animal geneticamente idêntico com o uso da mesma preparação de antígeno e o mesmo protocolo de imunização. Segundo, os antissoros podem ser produzidos em volumes limitados, sendo, portanto, testes clínicos. Finalmente, mesmo os anticorpos purificados por cromatografia de afinidade (ver Seção A-5) podem incluir subpopulações de anticorpos que proporcionam reações cruzadas inesperadas, que dificultam a análise do experimento. Para evitar esses problemas e obter o pleno potencial dos anticorpos, foi necessário desenvolver uma maneira de produzir um estoque ilimitado de moléculas de anticorpos com estrutura homogênea e especificidade conhecida. Isso foi obtido por meio da produção de anticorpos monoclonais por cultura de células produtoras de anticorpos híbridas ou, mais recentemente, por engenharia genética.

Os bioquímicos buscavam uma preparação homogênea de anticorpos que pudesse ser submetida a uma análise química detalhada. Para isso, voltaram-se inicialmente a proteínas produzidas por pacientes com mieloma múltiplo – um tumor comum de células plasmáticas. Já se sabia que os anticorpos eram normalmente produzidos por células plasmáticas e, como essa doença está associada à presença de grandes quantidades de uma gamaglobulina homogênea chamada de **proteína do mieloma** no soro dos pacientes, parecia provável que as proteínas do mieloma pudessem servir como modelo para moléculas normais de anticorpos. Dessa forma, muito do conhecimento inicial sobre a estrutura dos anticorpos veio de estudos em proteínas de mieloma. Esses estudos demonstraram que os anticorpos monoclonais poderiam ser obtidos de células plasmáticas imortalizadas. Entretanto, a especificidade antigênica da maioria das proteínas do mieloma era desconhecida, o que limitava sua utilidade como objeto de estudo ou como ferramenta imunológica.



Este problema foi resolvido por Georges Köhler e Cesar Milstein, que desenvolveram uma técnica para produzir uma população homogênea de anticorpos com uma especificidade antigênica conhecida. Isso foi possível com a fusão de células esplênicas de um camundongo imunizado com células de um mieloma de camundongo, resultando em células híbridas, que tanto proliferam indefinidamente como secretam anticorpos específicos contra o antígeno usado para imunizar o doador das células esplênicas. As células esplênicas proporcionam a capacidade de produzir anticorpos específicos, e as células de mieloma têm a capacidade de se reproduzir indefinidamente em cultura e, assim, secretar imunoglobulinas continuamente. Usando como parceira uma célula de mieloma, que não produz nenhum anticorpo por si só, o anticorpo produzido pelas células híbridas é originado apenas da parceira esplênica imune. Após a fusão, as células híbridas são selecionadas com fármacos que matam a célula de mieloma parental, ao passo que as células esplênicas parentais têm um tempo de vida limitado e logo morrem; como consequência, apenas as linhagens de células híbridas de mieloma sobrevivem, o **hibridoma**. Aqueles hibridomas que produzem os anticorpos com a especificidade desejada são, então, identificados e clonados por novas culturas a partir de células isoladas (Figura A-15). Como cada hibridoma é um **clone** originado da fusão com uma única célula B, todas as moléculas de anticorpos produzidas são idênticas em estrutura, inclusive seus sítios de ligação de antígenos e isotipos. Esses anticorpos são, portanto, chamados de **anticorpos monoclonais**. Essa tecnologia revolucionou o uso de anticorpos ao permitir uma produção ilimitada de anticorpos com uma especificidade única e bem conhecida. Os anticorpos monoclonais são atualmente empregados na maioria dos ensaios sorológicos, como sondas diagnósticas e agentes terapêuticos. Entretanto, até hoje, apenas os anticorpos monoclonais de camundongos têm sido rotineiramente produzidos. Tentativas para produzir anticorpos monoclonais humanos não tiveram muito sucesso até o momento.



A-13 Bibliotecas de expressão em fagos para produção de anticorpos com a região V

Esta é uma técnica para produzir moléculas semelhantes a anticorpos. Os segmentos gênicos que codificam o domínio variável de ligação aos antígenos, ou domínio V dos anticorpos, são fusionados com genes que codificam a proteína do capsídeo de um bacteriófago. Os bacteriófagos contendo esses genes clonados são usados para infectar bactérias, e as partículas de fagos resultantes possuem capsídeos que expressam a proteína de fusão semelhante ao anticorpo, com o domínio de ligação ao antígeno exposto ao redor do bacteriófago. Uma coleção de fagos recombinantes, cada um exibindo um domínio de ligação de antígeno diferente em sua superfície, é conhecida como **biblioteca de expressão em fagos**.

Figura A.15 A produção de anticorpos monoclonais. Camundongos são imunizados com o antígeno A e recebem uma dose de reforço intravenosa três dias antes de serem sacrificados, para produzir uma grande população de células esplênicas produtoras de anticorpo específico. As células do baço morrem depois de poucos dias em cultura. A fim de se produzir uma fonte contínua de anticorpo, as células esplênicas são fusionadas a células imortais de mieloma, utilizando-se o polietileno glicol (PEG) para gerar uma linhagem celular híbrida, chamada de hibridoma. As células de mieloma são selecionadas de antemão para garantir que elas próprias não estejam secretando anticorpos e que são sensíveis ao meio de hipoxantina-aminopterin-timidina (HAT), usado para selecionar as células híbridas, visto que elas não possuem a enzima hipoxantina-guanosina fosforilil transferase (HGPRT). O gene da HGPRT fornecido pela célula

esplênica permite que as células híbridas sobrevivam no meio HAT, e somente as células híbridas podem crescer continuamente em cultura, em razão do potencial de malignidade fornecido pelas células do mieloma. Assim, as células de mieloma não-fusionadas e as células esplênicas também não-fusionadas morrem no meio HAT, como ilustrado aqui pelas células com núcleos escuros e irregulares. Os hibridomas individuais são, então, selecionados quanto à produção de anticorpo, e as células que sintetizam o anticorpo da especificidade desejada são clonadas a partir de uma única célula produtora de anticorpo. As células clonadas do hibridoma crescem em culturas de massa para que sejam produzidas grandes quantidades de anticorpo. Como cada hibridoma descende de uma única célula, todas as células de uma linhagem celular de hibridoma produzem a mesma molécula de anticorpo, chamado, assim, de anticorpo monoclonal.

Quase da mesma maneira que se isola um anticorpo específico para um antígeno em particular, de uma mistura complexa por cromatografia de afinidade (ver Seção A-5), fagos expressando domínios de ligação de antígeno específico para um antígeno em particular podem ser isolados da biblioteca por se ligarem ao antígeno. As partículas de fago que se ligam são recuperadas e usadas para infectar novas bactérias. Cada fago isolado dessa forma produzirá uma partícula monoclonal de ligação ao antígeno, análoga a um anticorpo monoclonal (Figura A-16). Os genes que codificam o sítio de ligação ao antígeno, que são únicos para cada fago, podem, então, ser recuperados do DNA do fago e usados para construir genes para uma molécula completa de anticorpo pela união com segmentos de genes de imunoglobulinas que codificam a porção invariável (constante) de um anticorpo. Quando esses genes de anticorpos reconstruídos são introduzidos em uma linhagem celular hospedeira adequada, como as células de mieloma não-produtoras de anticorpos usadas para produzir os hibridomas, as células transfectadas podem secretar anticorpos com todas as características desejadas dos anticorpos monoclonais produzidos pelos hibridomas.

Assim como uma coleção de fagos pode produzir uma ampla variedade de sítios de ligação ao antígeno potenciais, os fagos também podem ser desenvolvidos, para produzirem uma ampla variedade de antígenos, uma biblioteca conhecida como **biblioteca de expressão de antígenos**. Em tais casos, os antígenos apresentados são frequentemente peptídeos curtos codificados por sequências de DNA sintetizadas quimicamente, portadoras da mistura dos quatro nucleotídeos em determinadas posições, de modo que todos os aminoácidos sejam incorporados. Não é comum que se permita uma variação dessa forma para cada posição de um peptídeo, pois o número de diferentes sequências peptídicas aumenta bastante com o número de posições variáveis. Há mais de 2×10^{10} sequências possíveis de oito aminoácidos.

A-14 Microscopia por imunofluorescência

Por se ligarem de forma estável e específica ao antígeno, os anticorpos se constituem em inestimáveis sondas para identificar uma determinada molécula em células, tecidos ou fluidos biológicos. As moléculas de anticorpos podem ser usadas para localizar suas moléculas-alvo de forma acurada em células isoladas ou cortes de tecidos por uma variedade de técnicas de marcação. Quando o próprio anticorpo ou anticorpo anti-imunoglobulina usado é marcado com um corante fluorescente, a técnica é conhecida por **microscopia de imunofluorescência**. Como em todas as técnicas sorológicas, o anticorpo se liga de forma estável ao seu antígeno, permitindo que os anticorpos não-ligados sejam removidos por lavagens exaustivas. Como os anticorpos contra proteínas reconhecem as características de superfície da proteína nativa dobrada (sua disposição tridimensional), a estrutura original da proteína em questão deve ser mantida. Isso pode ser obtido pelo uso de técnicas de fixação química menos agressivas

Figura A.16 A produção de anticorpos pela engenharia genética. Pequenas sequências iniciadoras (*primers*) para sequências de consenso em cadeias leve e pesada variável (V) de genes de imunoglobulinas são usadas para gerar uma coleção de DNA de região V de cadeias leve e pesada pela reação em cadeia da polimerase (PCR), com DNA do fago como material de partida. Esses genes da região V de cadeias leve e pesada são clonados ao acaso em um fago filamentososo, de modo que cada fago expresse uma região V de cadeia leve e uma região V de cadeia pesada como uma proteína de fusão de superfície com propriedades semelhantes às de um anticorpo. A biblioteca de expressão em fagos resultante é expandida em bactérias, e os fagos são, então, ligados a uma superfície coberta com antígeno. Os fagos não-ligados são lavados, enquanto os fagos ligados são recuperados e, outra vez, unidos ao antígeno. Depois de alguns poucos ciclos, somente antígeno-ligantes de alta afinidade são mantidos. Esses podem ser utilizados como moléculas de anticorpo, ou seus genes V podem ser recuperados e produzidos por engenharia em genes de anticorpos para produzir moléculas de anticorpo criado por engenharia (não apresentado). Essa tecnologia pode substituir a tecnologia do hibridoma na produção de anticorpos monoclonais e tem a vantagem de que o DNA humano pode ser usado como fonte.

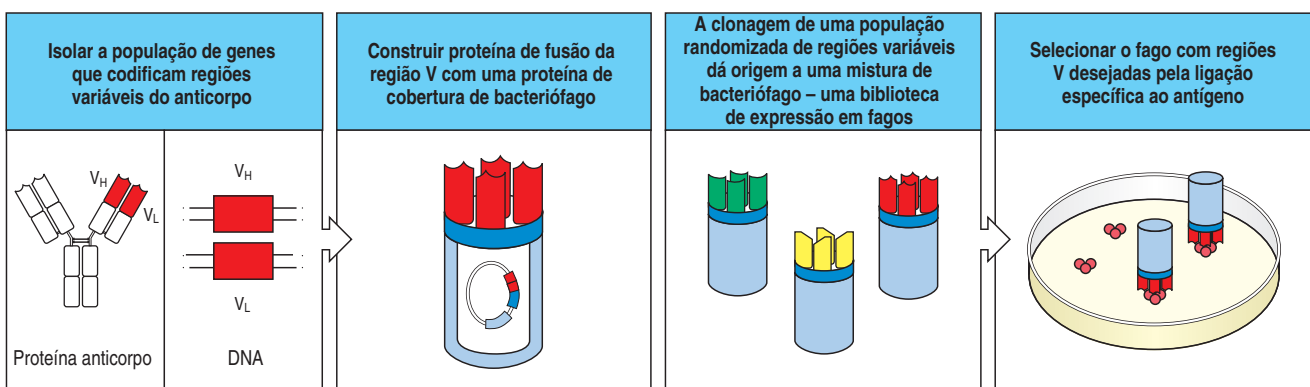


Figura A.17 Comprimento de onda de excitação e emissão para alguns fluorocromos.

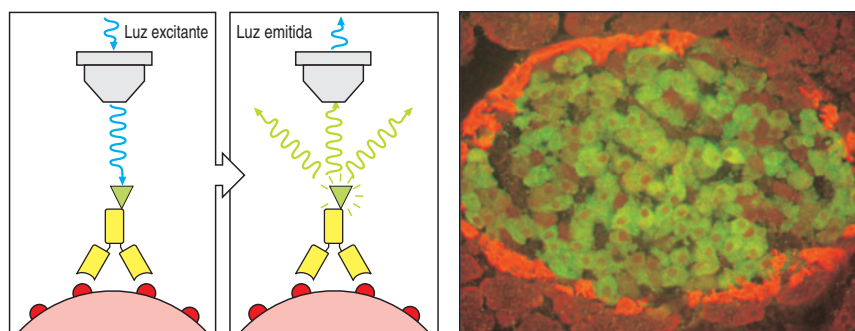
Comprimento de onda de excitação e emissão de alguns fluorocromos frequentemente usados		
Sonda	Excitação (nm)	Emissão (nm)
Ficoeritrina-R (PE)	480; 565	578
Fluoresceína	495	519
PerCP	490	675
Texas Red	589	615
Rodamina	550	573

ou pelo uso de secções de tecidos congelados que são fixadas após a reação com o anticorpo. Entretanto, alguns anticorpos se ligam às proteínas mesmo quando desnaturadas, e esses anticorpos se ligam especificamente mesmo às proteínas em secções de tecidos fixados.

Um corante fluorescente pode ser covalentemente ligado diretamente no anticorpo. Em geral, o anticorpo ligado é detectado por um anticorpo anti-imunoglobulina fluorescente, uma técnica conhecida por **imunofluorescência indireta**. Os corantes escolhidos para imunofluorescência são excitados por luz de um comprimento de onda, em geral, verde ou azul, e emitem luz de diferente comprimento de onda no espectro visível. Os corantes fluorescentes mais comuns são a fluoresceína, que emite luz verde, Texas Red e Proteína clorofílica peridínina (PerCP, *peridinin chlorophyll protein*), que emitem luz vermelha, e rodamina e ficoeritrina (PE), que emitem luz laranja/vermelha (Figura A-17). Com o uso de filtros seletivos, apenas a luz proveniente do corante ou do fluorocromo usado é detectada no microscópio de fluorescência (Figura A-18). Embora Albert Coons tenha inicialmente criado essa técnica para identificar as células plasmáticas como fonte de anticorpos, ela pode ser usada para detectar a distribuição de qualquer proteína. Ligando-se corantes diferentes a diferentes anticorpos, pode-se determinar a distribuição de duas ou mais moléculas na mesma célula ou corte de tecido (ver Figura A-19).

Figura A.18 Imunoeletromicroscopia. Anticorpos marcados com um corante fluorescente, como a fluoresceína (triângulo verde), são empregados para revelar a presença de seus antígenos correspondentes em células ou tecidos. As células coradas são examinadas em um microscópio que as expõe à luz azul ou verde, capaz de excitar o corante fluorescente, o qual emite luz em um comprimento de onda característico, visualizada por meio de filtros adequados. Tal técnica é amplamente aplicada em biologia para determinar a localização de moléculas em células ou em tecidos. Diferentes antígenos podem ser identificados em cortes de tecidos, marcando-se os anticorpos com corantes de cores diferentes. A figura mostra anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD) conjugados com um corante verde, corando as células *b* das ilhotas pancreáticas de Langerhans, enquanto as células *a*, que não possuem a enzima, são tratadas com anticorpos anti-hormônio glucagon, marcados com um corante fluorescente laranja. A GAD é um importante antígeno no diabetes, uma doença autoimune na qual as células *b* insulino-secretoras são destruídas por um ataque imune contra tecidos próprios (ver Capítulo 13). (Fotografia cortesia de M. Solimena e P. De Camilli.)

O desenvolvimento recente do **microscópio fluorescente confocal**, que utiliza técnicas com auxílio de computador para produzir secções ópticas ultrafinas de uma célula ou tecido, permite a microscopia de imunofluorescência de altíssima resolução, sem a necessidade de preparações complexas das amostras. A resolução do microscópio confocal pode ser ainda mais aumentada pelo uso de iluminação de baixa intensidade, de forma que apenas dois fótons são necessários para excitar o fluorocromo. Um feixe de *laser* pulsátil é utilizado, e apenas



quando estiver focalizado no plano focal do microscópio, a intensidade será suficiente para excitar fluorescência. Dessa forma, a própria emissão fluorescente pode ser restrita à secção óptica.

Um desenvolvimento importante na área da microscopia foi o uso de **videomicroscopia com intervalo de tempo**, no qual câmeras de vídeo digitais sensíveis registram o movimento de moléculas marcadas fluorescentes nas membranas celulares e sua redistribuição quando as células fazem contato umas com as outras. As moléculas de superfície celular podem ser marcadas de duas formas: uma é pela ligação de fragmento Fab marcado com fluorocromo de anticorpos específicos para a proteína de interesse; a outra é por meio da produção de proteínas de fusão, na qual a proteína de interesse é ligada a uma proteína fluorescente obtida da água-viva. A primeira dessas proteínas fluorescentes que se tornou amplamente usada foi a proteína fluorescente verde (GFP, *green fluorescent protein*), isolada da água-viva *Aequorea victoria*. Outras variantes dessa proteína com diferentes propriedades estão agora disponíveis, e a relação dos marcadores fluorescentes inclui proteínas fluorescentes vermelha, azul, cianico ou amarela. Usando células transfectadas com genes que codificam tais proteínas de fusão, é possível mostrar a redistribuição de receptores de células T, correceptores, moléculas de adesão e outras moléculas de sinalização, como o CD45, que atua quando uma célula T faz contato com a célula-alvo. Está claro, após essas observações, que a interface entre as células T e as células-alvo não representa uma simples superposição de duas membranas celulares, mas sim uma estrutura dinâmica e ativamente organizada, agora frequentemente referida como “sinapse imunológica”.

A-15 Imunoeletromicroscopia

Anticorpos podem ser usados para detectar a localização intracelular de estruturas ou proteínas particulares em alta resolução por microscopia eletrônica, uma técnica conhecida por **imunoeletromicroscopia**. Anticorpos contra o antígeno de interesse são marcados com partículas de ouro e aplicados sobre secções ultrafinas para exame no microscópio eletrônico de transmissão. Anticorpos marcados com partículas de ouro de diferentes diâmetros permitem que duas ou mais proteínas sejam estudadas simultaneamente (ver Figura 5.10). A dificuldade com essa técnica está na coloração adequada da secção ultrafina, pois poucas moléculas do antígeno estão presentes em cada corte.

A-16 Imunoistoquímica

Uma alternativa à imunofluorescência (ver Seção A-14) para detectar uma proteína em um corte de tecido é a **imunoistoquímica**, na qual o anticorpo específico é quimicamente ligado a uma enzima que converte um substrato incolor em um produto colorido, *in situ*, cuja deposição pode ser observada diretamente ao microscópio óptico. O anticorpo liga-se estavelmente ao seu antígeno, permitindo que o anticorpo não-ligado seja removido por lavagens. Essa técnica de detecção é análoga ao ELISA (ver Seção A-6) e frequentemente usa as mesmas enzimas ligadas; a diferença na detecção é que, na imunoistoquímica, os produtos corados são insolúveis e precipitam no local onde são formados. A peroxidase de raiz forte (*horseradish*) e a fosfatase alcalina são as duas enzimas mais usadas. A peroxidase de raiz forte oxida o substrato diaminobenzidina para produzir um precipitado marrom, e a fosfatase alcalina pode produzir um precipitado vermelho ou azul, dependendo do substrato usado. Um substrato comum é o 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato mais nitroblue tetrazolium (BCIP/NBT), que fornece uma coloração azul escura ou roxa. Como na imunofluorescência, a estrutura original da proteína de interesse necessita ser preservada para que possa ser reconhecida pelo anticorpo. Os tecidos são fixados por meio de técnicas de fixação química suaves, ou as secções de tecidos congelados são fixadas somente após a finalização da reação com o anticorpo.

A-17 Imunoprecipitação e coimunoprecipitação

Com a finalidade de desenvolver anticorpos contra proteínas de membrana e outras estruturas celulares de difícil purificação, utiliza-se a imunização de camundongos com células inteiras ou extratos celulares. Anticorpos contra moléculas individuais são, então, obtidos usando esses camundongos imunizados para produzir hibridomas produtores de anticorpos monoclonais (ver Seção A-12) que se ligam às células usadas para imunização. Para caracterizar as moléculas identificadas por esses anticorpos, marcam-se células do mesmo tipo com radioisótopos para depois dissolvê-las em detergentes não-iônicos que rompem as membranas celulares, mas não interferem com as interações antígeno:anticorpo. Isso permite a marcação da proteína a ser isolada pela ligação com o anticorpo em uma reação conhecida como **imunoprecipitação**. O anticorpo é, em geral, fixado a um suporte sólido, como as esferas usadas em cromatografia de afinidade (ver Seção A-5) ou a proteína A. As células podem ser marcadas de duas maneiras para análise de imunoprecipitação. Todas as proteínas de uma célula podem ser marcadas metabolicamente acrescentando aminoácidos radioativos no meio de cultura, que serão incorporados às proteínas celulares (Figura A.19). Outra opção consiste na marcação apenas de proteínas de superfície celular por radioiodinação sob condições que impedem o iodo de cruzar a membrana plasmática e marcar proteínas intracelulares. Outra forma seria por uma reação que marca apenas as proteínas da membrana com biotina, uma pequena molécula que é facilmente detectada por avidina marcada, uma proteína encontrada na clara de ovo e que se liga à biotina com alta afinidade.

Uma vez que as proteínas marcadas tenham sido isoladas pelo anticorpo, elas podem ser caracterizadas de diversas maneiras. A mais comum é a eletroforese das proteínas em gel de poliácridamida (PAGE, *polyacrylamide gel electrophoresis*), após sua dissociação do anticorpo pelo forte detergente iônico SDS (*sodium*

Figura A.19 Proteínas celulares que reagem com um anticorpo podem ser caracterizadas pela imunoprecipitação de lisados de células marcadas. Todas as proteínas celulares ativamente sintetizadas podem ser metabolicamente marcadas incubando-se as células com aminoácidos radioativos (aqui ilustrados pela metionina). Alternativamente, é possível marcar apenas proteínas de superfície celular pela utilização de iodo radioativo em uma forma que seja incapaz de cruzar a membrana citoplasmática ou ainda por uma reação com as pequenas moléculas de biotina, detectada por sua reação com avidina marcada (não representado). As células são lisadas com detergente, e as proteínas marcadas podem ser precipitadas mediante o uso de um anticorpo monoclonal ligado a esferas de vidro. Após a lavagem das proteínas não-ligadas, as proteínas ligadas são diluídas

com o detergente dodecil sulfato de sódio (SDS), o qual a dissocia do anticorpo e a recobre com uma forte carga negativa, permitindo sua migração, por eletroforese em gel de poliasselamida (PAGE), de acordo com seu tamanho. As posições das proteínas marcadas são determinadas por autorradiografia em filmes de raios X. Essa técnica de SDS-PAGE pode ser usada para a determinação do peso molecular e das subunidades que compõem determinada proteína. Os padrões das bandas proteicas observados pela marcação metabólica são mais complexos do que os observados pela radioiodinação devido à presença de formas precursoras de proteína (quadro à direita). A forma madura das proteínas de superfície pode ser identificada como sendo do mesmo tamanho daquela detectada por iodinação ou biotilação (não mostrado).

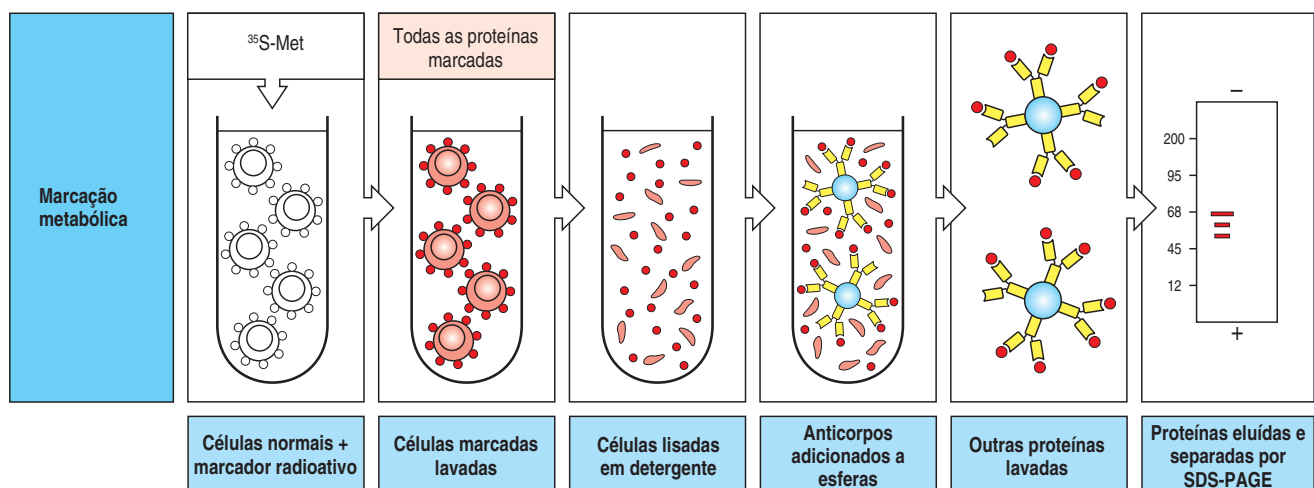
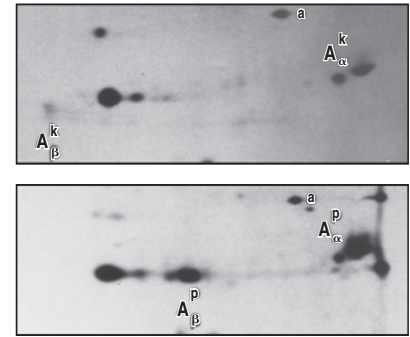


Figura A.20 Eletroforese bidimensional para moléculas do MHC de classe II. As proteínas em células esplênicas de camundongo foram marcadas metabolicamente (ver Figura A.19), precipitadas com um anticorpo monoclonal contra a molécula H2-A do MHC de classe II de camundongo e separadas por focalização isoeletrica em uma direção e SDS-PAGE em outra, em um ângulo reto em relação à primeira (originando o termo eletroforese em gel bidimensional). Isso permite que se detectem moléculas de

igual peso molecular pela diferença de suas cargas elétricas. As proteínas separadas são detectadas por autorradiografia. As moléculas do MHC de classe II são compostas de duas cadeias, α e β , e, nas diferentes moléculas do MHC de classe II, essas terão pontos isoeletricos diferentes (comparar quadros superior e inferior). O genótipo MHC de camundongo é indicado pelas letras minúsculas (k, p). A actina, que é um contaminante frequente, está marcada como "a". (Fotografias cortesia de J. F. Babich.)



dodecyl sulfate), uma técnica mais conhecida como **SDS-PAGE**. O SDS se liga de forma relativamente homogênea às proteínas, conferindo uma carga que permite que o campo eletroforético dirija a migração da proteína através do gel. A taxa de migração é controlada principalmente pelo tamanho da proteína (Figura A.19). Proteínas de cargas diferentes podem ser separadas por focalização isoeletrica (ver Seção A-12). Essa técnica pode ser combinada com SDS-PAGE em um procedimento conhecido como **eletroforese em gel bidimensional**. Para isso, a proteína imunoprecipitada é eluída em ureia, um agente solubilizante não-iônico, e colocada em um gel de focalização isoeletrica em um tubo estreito de poliacrilamida. Esse gel de focalização isoeletrica de primeira dimensão é colocado sobre um gel SDS-PAGE, que será, então, corrido verticalmente para separar as proteínas por peso molecular (Figura A.20). A eletroforese em gel bidimensional é uma técnica muito poderosa que permite que centenas de proteínas em uma mistura complexa possam ser distinguidas umas das outras.

A imunoprecipitação e a técnica relacionada de *immunoblotting* (ver Seção A-18) são úteis para determinar o peso molecular e o ponto isoeletrico de uma proteína, bem como sua abundância, distribuição e se, por exemplo, ela sofre mudanças no peso molecular e ponto isoeletrico como resultado do processamento intracelular.

A-18 Immunoblotting (*Western blotting*)

Como a imunoprecipitação (ver Seção A-17), o **immunoblotting** é usado para a identificação da presença de uma determinada proteína em um lisado celular, mas evita o problema de marcar grandes quantidades de células com radioisótopos. As células não-marcadas são colocadas em detergente para solubilizar todas as proteínas celulares, e o lisado é submetido a SDS-PAGE para separar as proteínas (ver Seção A-17). As proteínas, separadas por tamanho, são, então, transferidas do gel para um suporte estável, tal como o papel ou a membrana de nitrocelulose. Proteínas específicas podem ser detectadas por anticorpos capazes de reagir com proteínas solubilizadas por SDS (principalmente aqueles que reagem com sequências desnaturadas), e os anticorpos ligados são revelados com anticorpos anti-imunoglobulina marcados com radioisótopos ou uma enzima. Esse processo é conhecido como **immunoblotting** ou **Western blotting**. O último termo surgiu por analogia com a técnica para detectar sequências específicas de DNA, conhecida como *Southern blotting* (criada por Ed Southern). Esta, por sua vez, gerou o termo *Northern blotting*, referindo-se à técnica para separação de RNA por tamanho, e *Western blotting*, para separação de proteínas por tamanho. O *Western blotting* possui diversas aplicações em pesquisa básica e diagnóstico clínico. Ele é frequentemente usado para testar soro para a presença de anticorpos contra proteínas específicas, como, por exemplo, detectar anticorpos contra os diferentes constituintes do vírus da imunodeficiência humana, o HIV (Figura A.21).

A **coimunoprecipitação** é uma extensão da imunoprecipitação usada para determinar se uma dada proteína interage fisicamente com outra proteína. Extratos celulares contendo complexos de interação são primeiramente imunoprecipi-

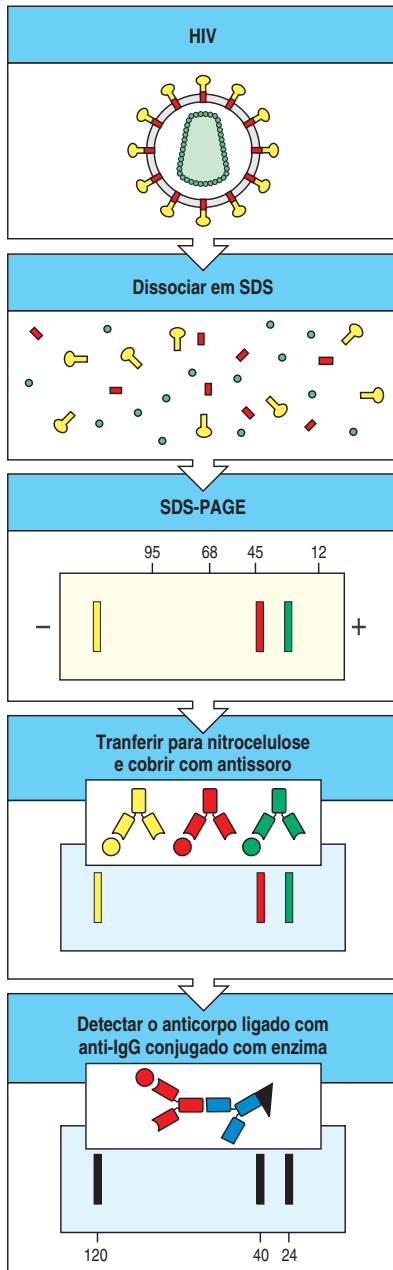


Figura A.21 O Western blotting é utilizado para identificação de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no soro de indivíduos infectados. O vírus é dissociado em suas proteínas constituintes mediante o tratamento com o detergente SDS, e essas proteínas são separadas pelo SDS-PAGE. As proteínas separadas são transferidas para uma membrana de nitrocelulose e expostas ao soro-teste. Os anticorpos anti-HIV no soro ligam-se às

diversas proteínas e são detectados usando-se anti-imunoglobulina humana conjugada com enzimas, que deposita material corado a partir de substrato incolor. Essa metodologia geral identificará qualquer combinação de anticorpo e antígeno, e é utilizada amplamente, muito embora o efeito desnaturante do SDS signifique que a técnica funciona mais confiavelmente com anticorpos que reconhecem o antígeno quando esse estiver desnaturado.

tados com um anticorpo contra uma dessas proteínas. O material identificado dessa forma é testado para a presença da outra proteína por *immunoblotting* com anticorpo específico.

A-19 Uso de anticorpos para isolar e identificar genes e seus produtos

O primeiro passo para o isolamento de genes que codificam proteínas particulares baseia-se no uso de anticorpos específicos à proteína para isolar a proteína purificada de células por cromatografia de afinidade (ver Seção A-5). Pequenas quantidades de sequências de aminoácidos podem, então, ser obtidas da extremidade aminoterminal ou de fragmentos peptídicos gerados por proteólise. A informação nessa sequência de aminoácidos é usada para construir uma série de oligonucleotídeos sintéticos, correspondendo às sequências de DNA, que são, então, usados como sondas para isolar o gene que codifica a proteína de uma biblioteca de sequências de DNA complementar ao mRNA (uma biblioteca de cDNA) ou de uma biblioteca genômica (uma biblioteca de fragmentos de DNA cromossomal).

Um método alternativo para a identificação de genes emprega um anticorpo específico para identificar o produto proteico de um gene que foi introduzido em uma célula que normalmente não o expressa. Essa técnica é mais usada para a identificação de genes que codificam proteínas de superfície celular. Uma série de vetores de expressão contendo cDNA são construídos de uma biblioteca de cDNA preparada do mRNA total isolado de um tipo celular que expressa a proteína de interesse. Os vetores são usados para transfectar um tipo celular que, normalmente, não expressa a proteína de interesse, e os vetores dirigem a expressão do cDNA sem integrarem no DNA da célula hospedeira. As células que expressam a proteína de interesse após transfecção são, então, isoladas pela ligação a anticorpos que detectam a presença da proteína na superfície celular. O vetor contendo o gene desejado pode ser recuperado das células (Figura A.22).

Os vetores recuperados são, então, introduzidos em células bacterianas, onde sofrem replicação rapidamente; esses vetores amplificados são usados em uma segunda série de transfecção em células de mamíferos. Após vários ciclos de transfecção, isolamento e amplificação em bactérias, colônias bacterianas isoladas são coletadas, e os vetores preparados das culturas de cada colônia são usados em uma última transfecção para identificar um vetor clonado portador do cDNA de interesse, que será, então, isolado e caracterizado. Essa metodologia tem sido usada para isolar muitos genes que codificam moléculas de superfície celular.

A sequência completa dos aminoácidos da proteína pode ser deduzida a partir da sequência de nucleotídeos do seu cDNA, o que frequentemente fornece informações sobre a natureza da proteína e suas propriedades biológicas. A sequência de nucleotídeos do gene e suas regiões reguladoras pode ser determinada a partir de clones do DNA genômico. O gene pode ser manipulado e introduzido em células por transfecção para produção em grande escala e estudos funcionais. Essa estratégia tem sido usada para caracterizar muitas proteínas importantes do ponto de vista imunológico, como as glicoproteínas do MHC.

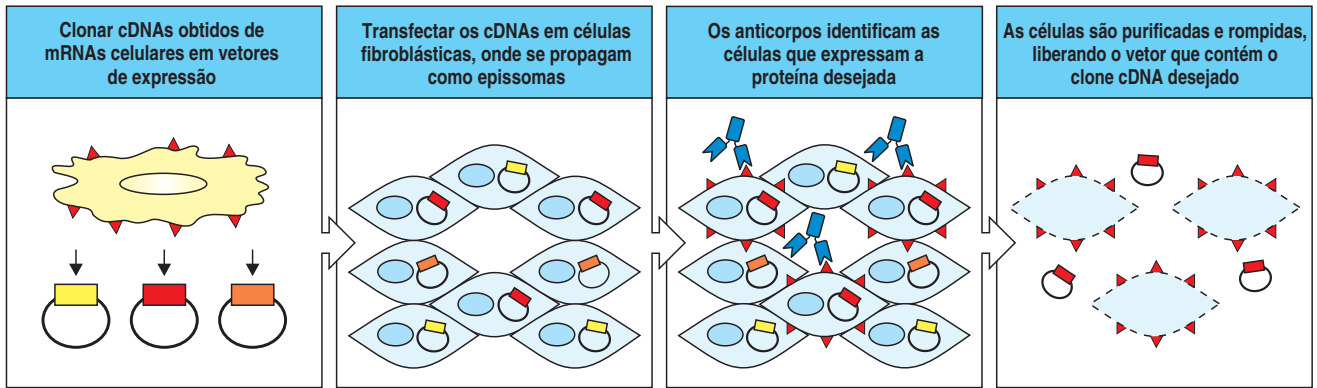


Figura A.22 O gene que codifica uma molécula de superfície celular pode ser isolado mediante sua expressão em fibroblastos e por meio da detecção de seus produtos proteicos com anticorpos monoclonais. O mRNA total de uma linhagem celular ou de tecido que expresse a proteína é isolado, convertido em cDNA e clonado como cDNAs em um vetor que permite a expressão direta do cDNA em fibroblastos. Toda a biblioteca de cDNA é transfectada em fibroblastos cultivados. Os fibroblastos que capturaram cDNA codificador de uma proteína de superfície expressam essa proteína em sua superfície e podem ser isolados mediante a ligação de um anticorpo monoclonal contra tal proteína. O vetor que contém o gene é isolado dessas células que expressam

o antígeno e usado para outros ciclos de transfecção e reisolamento até que se obtenha uma expressão uniforme positiva, assegurando que o gene correto foi isolado. O cDNA inserido pode ser, então, sequenciado para determinar a sequência da proteína por ele codificada e pode também ser usado como fonte de material para a expressão em grande escala da proteína para a análise de sua estrutura e função. O método ilustrado é limitado à clonagem de genes para proteínas de cadeias únicas (isto é, aquelas que são codificadas por apenas um gene), que podem ser expressas em fibroblastos. O referido procedimento foi utilizado para clonar muitos genes de interesse imunológico, como aquele relacionado a CD4.

Uma metodologia inversa é adotada para identificar um produto proteico desconhecido de um gene clonado. A sequência do gene é usada para sintetizar peptídeos de 10-20 aminoácidos que são idênticos a uma porção da sequência deduzida da proteína, e anticorpos são produzidos contra esses peptídeos; por acoplá-los a proteínas carreadoras, os peptídeos se comportam como haptenos. Esses anticorpos anti-peptídeos frequentemente se ligam à proteína nativa e, assim, podem ser usados para identificar sua distribuição em células e tecidos e para tentar descobrir sua função (Figura A.23). Esse método para identificar a função de um gene costuma ser chamado de genética reversa, pois parte do gene para chegar ao fenótipo, em vez de partir do fenótipo para o gene, o qual constitui o método genético clássico. A grande vantagem da genética reversa sobre o método clássico é que não requer um traço fenotípico genético reconhecível para identificar um gene.

Anticorpos também podem ser usados na determinação da função de produtos de genes. Alguns anticorpos são capazes de atuar como agonistas, quando a ligação do anticorpo à molécula mimetiza a ligação do ligante natural e ativa a função do produto gênico. Por exemplo, anticorpos para a molécula CD3 têm sido usados para estimular células T, substituindo a interação do receptor de célula T com o antígeno peptídico:MHC em casos nos quais o antígeno peptídico específico não é conhecido. Os anticorpos, por sua vez, podem funcionar como antagonistas, inibindo a ligação do ligante natural, bloqueando sua função.

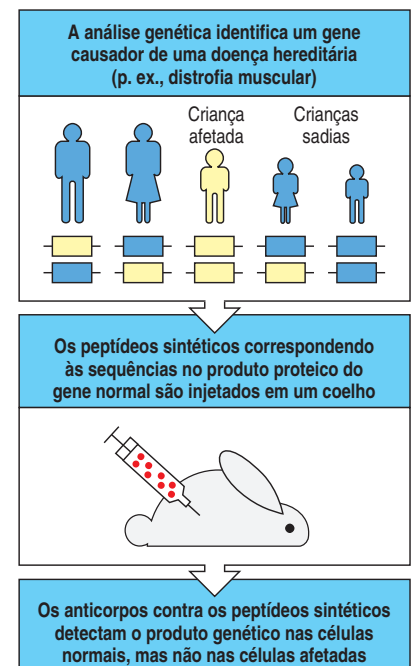
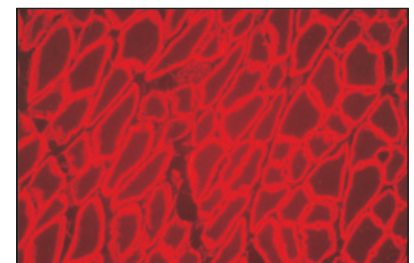


Figura A.23 O uso de anticorpos na identificação do produto proteico desconhecido de um gene conhecido é chamado de genética reversa. Quando se isola o gene responsável por um distúrbio genético, tal como a distrofia muscular de Duchenne, a sequência em aminoácidos do produto proteico desconhecido do gene pode ser deduzida a partir da sequência nucleotídica do referido gene, e peptídeos sintéticos que representem partes dessa sequência podem ser produzidos. Anticorpos são gerados contra esses peptídeos e purificados do antissoro em cromatografia de afinidade em uma coluna de peptídeo (ver Figura

A.5). Usa-se anticorpo marcado para corar tecido de indivíduos portadores da doença e de pessoas não-afetadas, a fim de determinar diferenças quanto à presença, à quantidade e à distribuição do produto genético normal. O produto do gene da distrofia está presente nas células de músculos estriados de camundongo normal, tal como se mostra no quadro inferior (fluorescência vermelha), mas está ausente nas células de camundongos portadores da mutação *mdx*, o equivalente, nesses animais, da distrofia muscular de Duchenne (não-apresentado). (Fotografia [15x] corteia de H.G.W. Lidov e L. Kunkel.)



Isolamento de linfócitos

A-20 Isolamento de linfócitos de sangue periférico em gradiente de Ficoll-Hypaque™

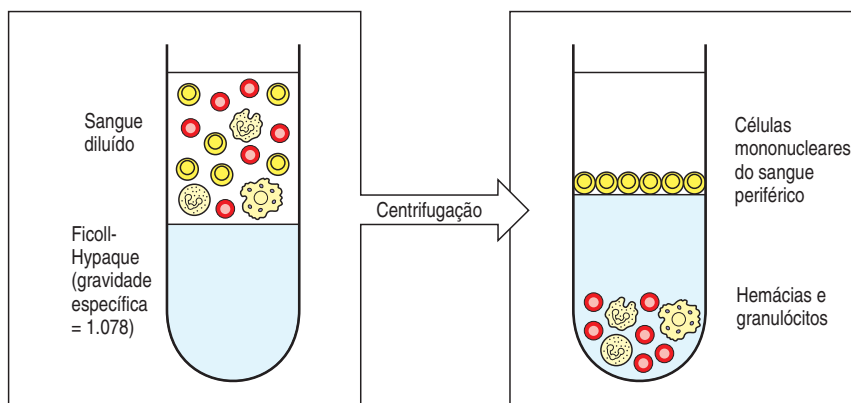
O primeiro passo para estudar os linfócitos é isolá-los de maneira que seu comportamento possa ser analisado *in vitro*. Os linfócitos humanos podem ser isolados mais facilmente do sangue periférico por centrifugação de densidade sobre um gradiente de etapas, consistindo em uma mistura do polímero de carboidratos Ficoll e o denso composto iodado metrizamida. Isso fornece uma população de células mononucleares na interface que está isenta de hemácias e da maioria dos leucócitos polimorfonucleares ou granulócitos (Figura A.24). A população resultante, chamada de **células mononucleares de sangue periférico (PBMCs)**, consiste basicamente em linfócitos e monócitos. Embora essa população seja de fácil acesso, não é necessariamente representativa do sistema linfóide, pois apenas os linfócitos recirculantes podem ser isolados do sangue.

Uma população celular particular pode ser isolada de uma amostra ou cultura pela ligação a superfícies plásticas recobertas por anticorpo – uma técnica conhecida como *panning* –, ou pela remoção das células indesejáveis pelo tratamento com anticorpos específicos e morte pelo complemento. As células também podem passar por uma coluna de lã de *nylon* recoberta por anticorpo, e distintas populações celulares serem diferencialmente eluídas. Essa técnica estende a aplicação da cromatografia de afinidade para as células e, atualmente, é uma técnica muito usada para separação de células. Todas essas técnicas podem também ser usadas como um passo de pré-purificação, antes da seleção de populações altamente purificadas por FACS (ver Seção A-22).

A-21 Isolamento dos linfócitos de outros tecidos que não o sangue

Em animais experimentais, e ocasionalmente em humanos, os linfócitos podem ser isolados de órgãos linfóides, como baço, timo, matriz óssea, linfonodos ou tecidos linfóides associados a mucosas, geralmente as tonsilas (ver Figura 11.5). Uma população especializada de linfócitos habita os epitélios de superfície. Essas células são isoladas por fracionamento da camada epitelial após ser descolada de sua membrana basal. Finalmente, em situações nas quais as respostas imunes locais são proeminentes, os linfócitos podem ser isolados do próprio local da resposta. Por exemplo, para poder estudar a reação autoimune que se acredita ser responsável pela artrite reumatoide – uma resposta inflamatória nas articulações –, os linfócitos são isolados do líquido aspirado do espaço articular inflamado.

Figura A.24 Células mononucleares do sangue periférico podem ser isoladas por centrifugação em Ficoll-Hypaque™. O sangue diluído e tratado com anticoagulante (quadro à esquerda) é colocado sobre uma camada de Ficoll-Hypaque e centrifugado. Os eritrócitos e os leucócitos polimorfonucleares ou granulócitos são mais densos e centrifugam através do Ficoll-Hypaque, enquanto as células mononucleares, consistindo em linfócitos e em alguns monócitos, depositam-se sobre essa camada e podem ser recuperadas na interface (quadro à direita).



A-22 Citometria de fluxo e análise por FACS

Os linfócitos em repouso apresentam uma aparência uniforme, todos sendo células pequenas, redondas, com um núcleo denso e pouco citoplasma (Figura 1.6). Entretanto, essas células incluem muitas subpopulações funcionais, que são, em geral, identificadas e diferenciadas umas das outras com base nas diferenças na expressão de proteínas de superfície celular, que podem ser detectadas com o uso de anticorpos específicos (Figura A.25). Os linfócitos B e T, por exemplo, são identificados claramente e separados uns dos outros por anticorpos contra as regiões constantes dos receptores de antígenos das células T e B. As células T são ainda subdivididas com base na expressão das proteínas de correceptores CD4 e CD8

Uma ferramenta extremamente poderosa para definir e contar os linfócitos é o citômetro de fluxo, que detecta e conta células individuais passando em uma corrente através de um feixe de *laser*. Um citômetro de fluxo preparado para separar as células identificadas é chamado de **FACS** (*fluorescence-activated cell sorter*), ou separador de células por fluorescência ativada. Esses instrumentos são utilizados para estudar as propriedades de subgrupos de células identificados por anticorpos monoclonais contra proteínas de superfície celular. Células individuais dentro de uma população mista são inicialmente marcadas por tratamento com anticorpos monoclonais específicos marcados com corantes fluorescentes ou por anticorpos específicos seguidos de anti-imunoglobulinas marcadas. A mistura de células marcadas diluídas em solução salina é, então, forçada contra um bico, criando uma fina corrente de líquido contendo células individuais. Quando cada célula passa por um feixe de *laser*, ela dispersa a luz, e cada molécula de corante ligada à célula será excitada e irá fluorescer. Tubos fotomultiplicadores sensíveis detectam tanto a luz dispersada, que fornece informações sobre o tamanho e a granulosidade da célula, como a emissão de fluorescência, que fornece informações sobre a ligação dos anticorpos monoclonais marcados e sobre a expressão de proteínas de superfície por célula individual (Figura A.26).

No separador de células (*cell sorter*), os sinais enviados de volta ao computador são usados para gerar uma carga elétrica, que é passada pelo bico através da corrente líquida no exato momento em que essa corrente se separa em microgotas, cada uma contendo não mais que uma célula isolada. As gotículas contendo uma carga podem, então, ser desviadas da corrente principal ao passar por placas de cargas opostas, de forma que as gotículas carregadas positivamente serão atraídas para a placa com carga negativa, e vice-versa. Assim, subpopulações específicas de células, diferenciadas pela ligação ao anticorpo marcado, podem ser separadas de uma mistura de células. Por outros motivos, também é possível depletar uma população de células, utilizando-se o mesmo fluorocromo para marcar diferentes anticorpos dirigidos a proteínas marcadoras expressas pelos tipos celulares não-desejados. O separador de células será usado, então, para dirigir as células marcadas para um canal onde serão desprezadas, retraindo apenas as células não-marcadas.

Quando as células são marcadas com um único anticorpo fluorescente, os dados obtidos do citômetro de fluxo são, em geral, apresentados sob a forma de um histograma de intensidade de fluorescência *versus* número de células. Se dois ou mais anticorpos forem utilizados, cada um conjugado a um corante fluorescente diferente, então os dados serão apresentados como um diagrama de dispersão bidimensional (*scatter*) ou como um diagrama de contornos, no qual a fluorescência de um anticorpo marcado é plotada contra a do segundo. Isso permite que uma população marcada com um anticorpo possa ser subdividida pela sua marcação, ou não, com o segundo anticorpo (ver Figura A.26). Ao se examinarem grandes números de células, a citometria de fluxo permite a obtenção de dados quantitativos sobre a porcentagem de células portadoras de diferentes moléculas, como uma imunoglobulina de superfície, que caracteriza as células B, ou sobre as moléculas associadas aos receptores de células T, conhecidas como CD3, bem como as proteínas correceptoras CD4 e CD8, que distinguem os principais subgrupos de células T. Da mesma maneira, a análise por FACS tem sido fundamental para a definição dos estágios iniciais do desenvolvimento de

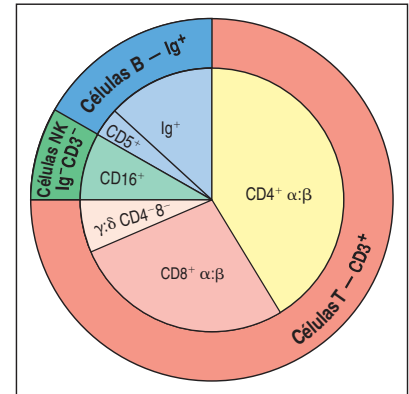
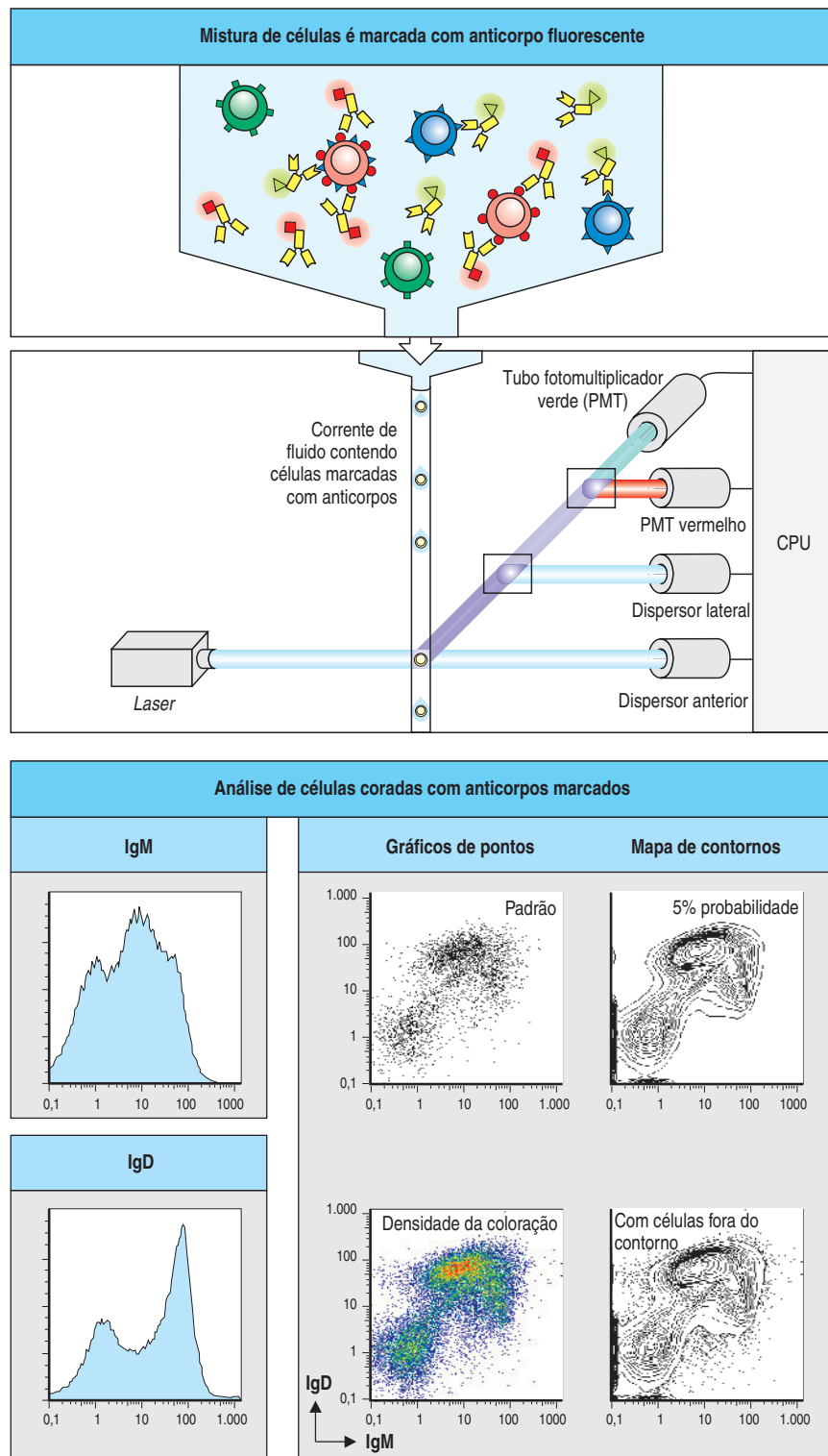


Figura A.25 Distribuição das subpopulações de linfócitos no sangue periférico humano. Como está apresentado no anel externo, os linfócitos podem ser divididos em células T portadoras de receptores de células T (detectados por anticorpos anti-CD3), células B portadoras de receptores de imunoglobulinas (detectadas por anticorpos anti-imunoglobulinas) e células nulas, incluindo as células NK (*natural killers*), não marcadas pelos anticorpos anteriormente mencionados. Divisões adicionais das populações de células T e B são apresentadas na parte interna. Usando anticorpos anti-CD4 e anti-CD8, as células T $\alpha:\beta$ podem ser subdivididas em duas populações, ao passo que as células T $\gamma:\delta$ são identificadas por anticorpos contra o receptor de célula T $\gamma:\delta$, faltando-lhes principalmente CD4 e CD8. Uma minoria da população de células B expressa CD5 em sua superfície (ver Seção 7-28).

Figura A.26 O FACS™ permite que se identifi-quem e separem células individuais pelos seus antígenos de superfície. As células para análise por citometria de fluxo são primeiro marcadas com corantes fluorescentes (quadro superior). A marcação direta usa anticorpos específicos para antígenos da superfície celular acoplada a corantes (demonstrado aqui), enquanto a marcação indireta usa uma imunoglobulina acoplada a corante para detectar anticorpos não-marcados ligados às células. As células são forçadas a passar por um bico em uma corrente unicelular que passa através de um feixe de laser (segundo quadro). Tubos fotomultiplicadores (PMT, *photomultiplier tubes*) detectam a dispersão de luz, que é um sinal de tamanho celular, granularidade e emissões dos diferentes corantes fluorescentes. Essa informação é analisada pelo computador (CPU). Examinando muitas células dessa maneira, pode-se contar o número de células com determinadas características e se medir os níveis de expressão de diversas moléculas nessas células. A parte inferior da figura demonstra como essa informação pode ser representada, usando a expressão de duas imunoglobulinas, IgM e IgD, em uma amostra de células B de baço de camundongo. As duas imunoglobulinas foram marcadas com corantes de cores diferentes. Quando a expressão de apenas um tipo de molécula está para ser analisada (IgM ou IgD), a informação é, em geral, apresentada como um histograma, como nos quadros à esquerda. Os histogramas apresentam a distribuição de células que expressam um único parâmetro medido (p. ex., tamanho, granularidade, intensidade de fluorescência). Quando dois ou mais parâmetros são analisados para cada célula (IgM e IgD), podem ser usados vários tipos de gráficos de duas cores para apresentar os dados, como demonstrado no quadro à direita. Os quatro quadros apresentam os mesmos dados. O eixo horizontal representa a intensidade de fluorescência de IgM, e o eixo vertical, a intensidade da fluorescência de IgD. Gráficos de duas cores fornecem mais informações que os histogramas; eles permitem o reconhecimento, por exemplo, de células que “brilham” para as duas cores, brilham pouco para uma e brilham para a outra, brilham pouco para as duas, não brilham para nenhuma, e assim por diante. Por exemplo, o agrupamento de pontos no quadro inferior esquerdo representa células que não expressam nenhuma das imunoglobulinas, as quais são principalmente células T. O gráfico de pontos padrão (quadro superior esquerdo) coloca um ponto para cada molécula cuja fluorescência é medida. Ele é útil para escolher células que ficam por fora dos grupos principais, mas tende a saturar nas áreas com muitas células do mesmo tipo. Uma segunda maneira de apresentar esses dados é o gráfico de pontos coloridos (quadro inferior esquerdo), que usa densidade de cor para indicar áreas de alta densidade. Um gráfico de contornos (quadro superior direito) define contornos de 5% de “probabilidade”, com 5% das células incluídas em cada contorno, permitindo a melhor visão monocromática das regiões de alta e baixa densidade. O quadro inferior direito é um gráfico de contornos de 5% de probabilidade que também inclui as células fora do contorno como pontos.

células B e T. Conforme o poder da tecnologia do FACS tem crescido, mais anticorpos marcados com diferentes corantes fluorescentes podem ser usados ao mesmo tempo. Três, quatro e mesmo cinco colorações podem atualmente ser analisadas pelas poderosas máquinas disponíveis. A análise por FACS tem sido aplicada em uma ampla gama de problemas em imunologia. De fato, ela desempenhou um papel vital na identificação da AIDS como uma doença na qual as células T portadoras de CD4 se encontram seletivamente depletadas (ver Capítulo 12).



A-23 Isolamento de linfócitos usando contas magnéticas recobertas com anticorpos

Embora a tecnologia do FACS seja excelente para isolar pequenos números de células purificadas, nos casos em que se necessita uma rápida separação de grandes quantidades de linfócitos, é preferível o uso de métodos de separação mecânica de células. Uma forma poderosa e eficiente para isolar populações de linfócitos é a de conjugar anticorpos monoclonais a esferas paramagnéticas, que identificam moléculas de superfície celular. Essas esferas revestidas de anticorpos são misturadas com as células a serem separadas, sendo passadas por meio de uma coluna contendo material que atrai as esferas quando exposta a um forte campo magnético. As células que se ligam aos anticorpos marcados magneticamente são retidas; e aquelas desprovidas da molécula de superfície desejada são descartadas (Figura A.27). As células ligadas são selecionadas positivamente pela expressão da molécula de superfície em questão, ao passo que as células não-ligadas são selecionadas negativamente pela sua ausência.

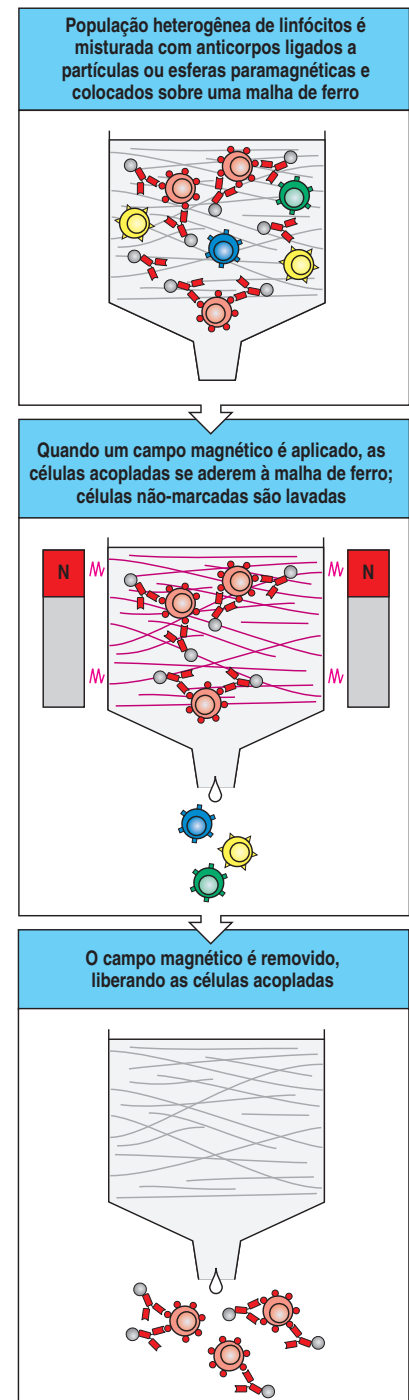
A-24 Isolamento de linhagens de células T homogêneas

A análise da especificidade e da estrutura dos anticorpos foi amplamente impulsionada pelos hibridomas produzindo anticorpos monoclonais; a análise da especificidade e da função efetora de células T dependeu muito de populações monoclonais de linfócitos T. Essas podem ser obtidas de quatro maneiras diferentes. Primeiro, como para os hibridomas de células B (ver Seção A-12), células T normais proliferando em resposta a um antígeno específico podem ser fusionadas a células de uma linhagem de linfoma maligno de células T, para gerar **híbridos de células T**. Os híbridos expressam o receptor da célula T normal, mas proliferam indefinidamente, devido ao estado cancerígeno de uma das células parentais. Híbridos de células T podem ser clonados para fornecer uma população de células, em que todas apresentam o mesmo receptor. Quando estimuladas pelo seu antígeno específico, essas células liberam citocinas, como o fator de crescimento de células T e a interleucina-2 (IL-2); a produção de citocinas é utilizada como um ensaio para verificar a especificidade do antígeno do híbrido de célula T.

Os híbridos de células T são excelentes ferramentas para a análise da especificidade das células T, pois são facilmente cultivados em suspensão. Entretanto, não podem ser utilizados para avaliar a regulação da proliferação específica de células T em resposta ao antígeno, porque estão em constante divisão. Esses híbridos também não podem ser transferidos para um animal para testes de função *in vivo*, pois dariam origem a tumores. A análise funcional desses híbridos também é complicada pelo fato de que a porção maligna dessas células afeta seu comportamento nos ensaios funcionais. Portanto, a regulação do crescimento e das funções efetoras das células T deve ser necessariamente estudada com o uso de **clones de células T**. Essas são linhagens celulares clonadas a partir de um único tipo e especificidade de célula T, derivadas de culturas heterogêneas de células T e chamadas de **linhagens de células T**. Seu crescimento é dependente do reestímulo periódico com o antígeno específico e, frequentemente, da adição de fatores de crescimento de células T (Figura A.28). Os clones de células T também necessitam de reestimulação periódica com o antígeno e são mais difíceis de cultivar do que os híbridos de cé-

Figura A.27 Subpopulações de linfócitos podem ser fisicamente separadas mediante o uso de anticorpos acoplados a partículas ou esferas paramagnéticas. Um anticorpo monoclonal de camundongo, específico para uma molécula de superfície celular, é acoplado a partículas ou esferas paramagnéticas. É, então, misturado com uma população heterogênea de linfócitos e colocado sobre uma malha de ferro dentro de uma co-

luna. Um campo magnético é aplicado, de forma que as células ligadas ao anticorpo se aderem à malha de ferro, enquanto aquelas não ligadas ao anticorpo são lavadas. Diz-se que essas células são selecionadas negativamente, pela falta da molécula em estudo. As células ligadas são removidas pela interrupção do campo magnético. Diz-se que essas são selecionadas positivamente pela presença do antígeno reconhecido pelo anticorpo.



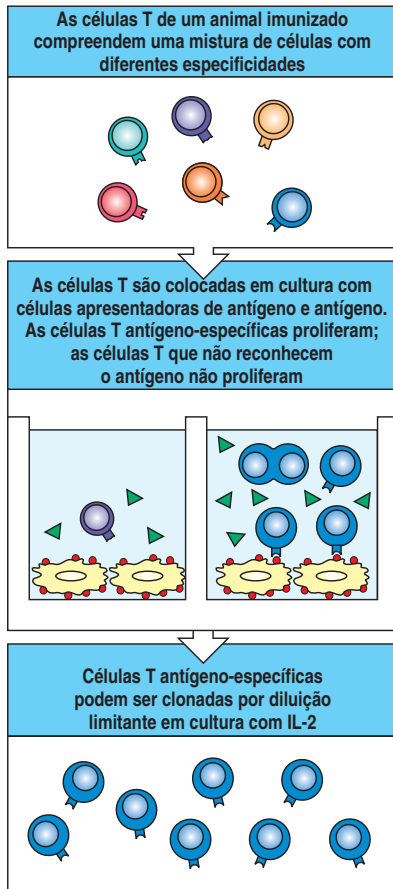


Figura A.28 Produção de linhagens clonadas de células T. As células T de um doador imune, incluindo uma mistura de células com diferentes especificidades, são ativadas pelo antígeno e por células apresentadoras de antígeno. As células responsivas isoladas são cultivadas por diluição limitante no fator de crescimento IL-2 que estimula seletivamente a proliferação dessas células. A partir dessas células únicas, são identificadas linhagens clonadas específicas para o antígeno, que podem ser propagadas mediante cultura com antígeno, células apresentadoras de antígeno e IL-2.

lulas T. Contudo, como seu crescimento depende do reconhecimento do antígeno específico, eles mantêm a especificidade antigênica, que frequentemente é perdida nos híbridos de células T. As linhagens de células T clonadas podem ser usadas para estudos da função efetora, tanto *in vitro* como *in vivo*. Além disso, a proliferação das células T, um aspecto crucial na seleção dos clones, pode ser caracterizada apenas em linhagens de células T clonadas, pois tal crescimento é dependente do reconhecimento do antígeno. Dessa forma, os dois tipos de linhagens de células T monoclonais têm aplicações valiosas nos estudos experimentais.

Os estudos de células T humanas basearam-se principalmente em clones de células T, devido à dificuldade na identificação de um parceiro adequado para a produção de híbridos. Entretanto, uma linhagem de linfoma de células T humanas, chamada de Jurkat, foi detalhadamente caracterizada e secreta IL-2 quando seu receptor é interligado com anticorpos monoclonais antirreceptores. Esse sistema de ensaio simples forneceu muitas informações sobre a transdução de sinais em células T. Uma das características mais interessantes da linhagem celular Jurkat, comum aos híbridos de células T, é que elas param de crescer quando seu receptor de antígenos é interligado. Isso permitiu a seleção de mutantes deficientes do receptor ou com defeitos nas vias de transdução de sinais apenas pelo cultivo das células com anticorpo antirreceptor, selecionando-se apenas aquelas que continuassem crescendo. Assim, tanto os tumores como os hibridomas e as linhagens de células T clonadas possuem inúmeras e valiosas aplicações na imunologia experimental.

Células T primárias de qualquer fonte podem ser isoladas pela diluição limitante das células antígeno-específicas, em vez de se estabelecer, primeiro, uma população mista de células T em cultura como uma linhagem de células T e, então, dela derivar uma subpopulação clonal. Durante o crescimento das linhagens de células T, determinados clones de células T podem dominar a cultura, fornecendo uma ideia errônea do número de especificidades da amostra original. A clonagem direta das células T evita esse artefato.

Caracterização da especificidade, da frequência e da função dos linfócitos

As células B são relativamente fáceis de caracterizar, pois elas possuem somente uma função: a produção de anticorpos. As células T são mais difíceis de se caracterizar, pois existem diferentes classes com diferentes funções. O estudo dos receptores de células T ligados à membrana é também mais difícil tecnicamente do que o dos anticorpos secretados em grandes quantidades pelas células B. Todos os métodos desta parte do Apêndice podem ser usados para células T, e alguns são também usados para detectar e contar células B.

Em várias ocasiões, é importante saber a frequência de linfócitos antígeno-específicos, principalmente células T, para avaliar a eficiência na qual um indivíduo responde a um determinado antígeno, por exemplo, que grau de memória imunológica específica foi desenvolvido. Há vários métodos para fazer essa avaliação, podendo esta ocorrer pela detecção direta das células por meio de receptores específicos ou pela detecção da ativação das células que desempenham funções particulares, como a secreção de citocinas ou a citotoxicidade.

A primeira técnica desse tipo a ser estabelecida foi a cultura em diluição limitante (ver Seção A-25), na qual a frequência de células B ou T específicas que respondem a um antígeno particular pode ser estimada pelo cultivo das células em placas de 96 poços em diluições crescentes e pela medida do número de poços nos quais não houve resposta. Entretanto, nesse tipo de ensaio, tornou-se trabalhoso responder a questões detalhadas sobre o fenótipo da célula respondedora e comparar a resposta com diferentes subpopulações celulares.

Um ensaio simples para medir as respostas das populações de células T foi desenvolvido por uma variação do método ELISA por captura de antígeno (ver Seção A-6), chamado de ELISPOT (ver Seção A-26). Esse ensaio investiga as células T produtoras de citocinas. No ensaio de ELISPOT, a citocina secretada por uma determinada célula T ativada é imobilizada como pontos discretos em um suporte plástico (placa), que são, então, contados fornecendo o número de células T ativadas. O ELISPOT apresenta os mesmos problemas do ensaio em diluição limitante com relação à informação acerca da natureza das células ativadas, podendo ser difícil determinar se células específicas são capazes de secretar uma mistura de citocinas. Assim, foi importante o desenvolvimento de ensaios que permitissem avaliar células individuais. Avaliações com base em citometria de fluxo (ver Seção A-22) forneceram uma resposta pelo desenvolvimento de métodos para detectar citocinas marcadas com corante fluorescente dentro de células T ativadas. A desvantagem da coloração de citocinas intracelulares (ver Seção A-27) é que as células T têm de ser mortas e permeabilizadas por detergentes para permitir que as citocinas sejam detectadas. Isso levou a uma técnica mais sofisticada de captura de citocinas secretadas marcadas na superfície de células T viáveis (ver Seção A-27).

Métodos para detecção direta de células T com base na especificidade de seus receptores, usando tetrâmeros marcados com fluorescência de complexos MHC:peptídeos específicos (ver Seção A-28), revolucionaram o estudo das respostas de células T de forma similar ao uso de anticorpos monoclonais.

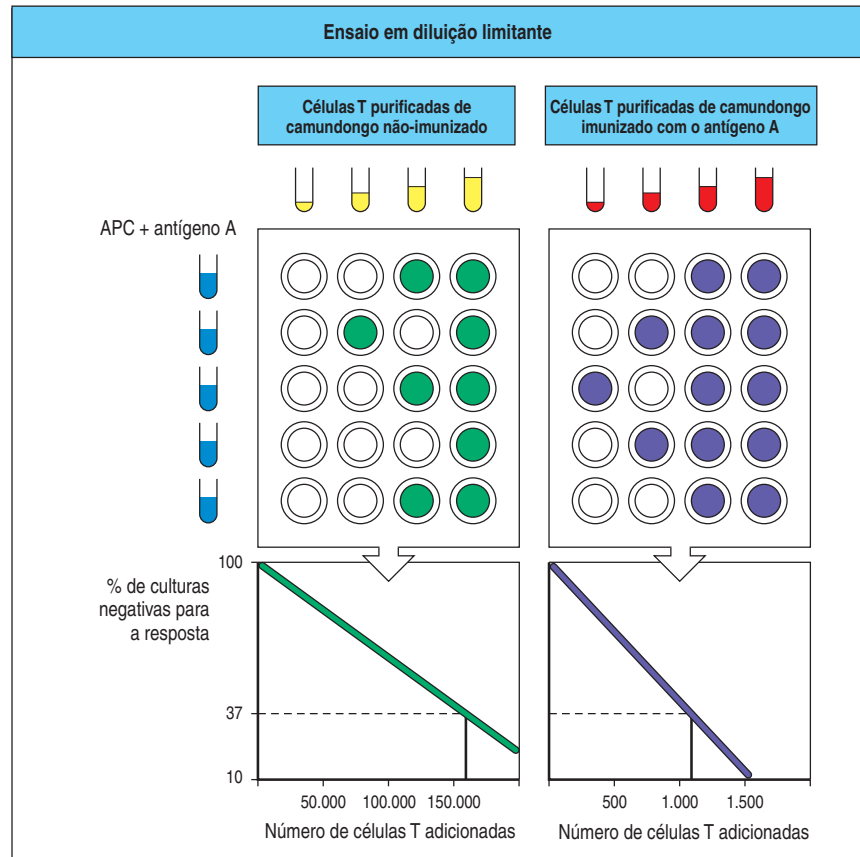
A-25 Cultura em diluição limitante

A resposta de uma população de linfócitos é uma medida da resposta geral, mas a frequência de linfócitos capazes de responder a um determinado antígeno pode somente ser determinada por **cultura em diluição limitante**. Esse ensaio usa o princípio da distribuição de Poisson, uma função estatística que descreve como as amostras são distribuídas ao acaso. Por exemplo, quando uma população heterogênea de células T é distribuída igualmente em uma série de poços de cultura, alguns poços não receberão células T específicas para um determinado antígeno, outros receberão uma célula T específica, alguns receberão duas, e assim por diante. As células T nos poços são ativadas com antígeno específico, células apresentadoras de antígeno e fatores de crescimento. Após alguns dias para seu crescimento e sua diferenciação, as células de cada poço são testadas para uma resposta a um antígeno, tal como a liberação de citocinas ou a habilidade de matar determinado tipo de célula-alvo (Figura A.29). O ensaio é repetido com diferentes números de células T nas amostras. O logaritmo da proporção de poços onde não houve resposta é plotado contra o número de células inicialmente adicionado a cada poço. Se as células de um tipo, em geral células T antígeno-específicas pela sua raridade, são o único fator limitante para a obtenção de uma resposta, uma linha retilínea é obtida. A partir da distribuição de Poisson, sabe-se que teremos, em média, uma célula antígeno-específica por poço quando a proporção de poços negativos for de 37%. Assim, a frequência de células antígeno-específicas na população é igual à recíproca do número de células adicionadas a cada poço quando 37% dos poços são negativos. Após a preparação, a frequência de células específicas cresce substancialmente, refletindo a proliferação de células antígeno-específicas induzidas pelo próprio antígeno. O ensaio em diluição limitante também pode ser usado para medir o número de células B que podem produzir anticorpos para um determinado antígeno.

A-26 Ensaios ELISPOT

Uma modificação do ensaio de captura por ELISA (ver Seção A-6), conhecido como ensaio **ELISPOT**, proporcionou uma poderosa ferramenta para quantificar a frequência das respostas de células T. Populações de células T são estimuladas com um antígeno de interesse e são colocadas em uma placa recoberta com um

Figura A.29 A frequência de linfócitos específicos pode ser determinada usando-se o ensaio em diluição limitante. Um número variável de células de camundongos normais ou imunizados é adicionado a poços de cultura individuais e estimulado com antígeno e células apresentadoras de antígeno (APCs) ou um mitógeno policlonal seguido da adição de fatores de crescimento. Após vários dias, os poços são testados para uma resposta específica a um antígeno, como a morte citotóxica de células-alvo. Cada poço que inicialmente continha uma célula T específica irá responder ao seu alvo, e pela distribuição de Poisson podemos determinar que, quando 37% dos poços são negativos, cada poço conteve, em média, uma célula T específica no início da cultura. No exemplo mostrado, para o camundongo não-imunizado, 37% dos poços são negativos quando 160.000 células T forem adicionadas a cada poço. Assim, a frequência de células T antígeno-específicas é 1 em 160.000. Quando o camundongo é imunizado, 37% dos poços são negativos quando somente 1.100 células forem adicionadas. Dessa forma, a frequência de células T específicas após a imunização é de 1 em 1.100, um aumento na resposta de 150 vezes.



anticorpo específico para a citocina a ser analisada (Figura A.30). Se uma célula T ativada estiver secretando essa citocina, ela é capturada pelo anticorpo que recobre a placa. Após uma breve incubação, as células são removidas, e um segundo anticorpo para a citocina é adicionado à placa para revelar um círculo de citocinas ligadas na posição da célula T ativada. Contando cada ponto e conhecendo o número de células T que foram inicialmente adicionadas à placa, pode-se calcular a frequência das células T que estão secretando aquela citocina particular, o que deu o nome ao ensaio de ELISPOT. O ELISPOT também pode ser usado para detectar a secreção de anticorpos específicos por células B; nesse caso, pelo uso de uma superfície coberta de antígeno para capturar anticorpo específico e anti-imunoglobulina marcada para detectar o anticorpo ligado.

A-27 Identificação de subpopulações funcionais de células T pela coloração para citocinas

Um problema com a detecção da produção de citocinas em nível de células individuais é que as citocinas são secretadas pelas células T no meio, e qualquer associação à célula original é perdida. Dois métodos foram desenvolvidos, os quais permitem determinar o padrão de citocinas produzidos por uma célula individual. O primeiro é o da **coloração de citocina intracelular** (Figura A.31), que se baseia no uso de metabólicos tóxicos que inibem a exportação das proteínas da célula, causando o acúmulo de citocinas no retículo endoplasmático e rede vesicular da célula. Se as células são subsequentemente fixadas e permeabilizadas pelo uso de detergentes suaves, os anticorpos podem penetrar nesses compartimentos intracelulares e detectar as citocinas. As células T podem ser coradas simultaneamente para outros marcadores, e, assim, a frequência de células T CD4 CD25⁺ produtoras de IL-10, por exemplo, pode ser facilmente obtida.

Figura A.30 A frequência de células T secretoras de citocinas pode ser determinada por ELISPOT. O ensaio ELISPOT é uma variante do ELISA, na qual anticorpos ligados a uma superfície plástica são usados para capturar citocinas secretadas por células T individuais. Normalmente, anticorpos específicos para citocinas são ligados à superfície de um poço de placas de cultura de células, e os anticorpos não-ligados são removidos (quadro superior). Células T ativadas são adicionadas aos poços e sedimentam na superfície recoberta por anticorpo (segundo quadro). Se a célula T está secretando a citocina apropriada, ela vai ser capturada pela molécula de anticorpo da placa, que está nas proximidades da célula T (terceiro quadro). Após um determinado tempo, as células T são removidas, e a presença de citocinas específicas é detectada usando-se um anticorpo es-

pecífico secundário para a mesma citocina, marcado com enzima. Onde ele se liga, um produto de reação colorido pode ser observado (quarto quadro). Cada célula T que originalmente secretou citocina dá origem a um único ponto colorido, por isso o nome do ensaio. Os resultados do ELISPOT para o ensaio de células T secretoras de IFN- γ em resposta a diferentes estímulos são apresentados no quadro inferior. Nesse exemplo, as células T de um paciente receptor de células tronco foram tratadas com um peptídeo-controle (dois quadros superiores) ou um peptídeo para citomegalovírus (dois quadros inferiores). Pode ser visto um número muito maior de pontos nos dois quadros inferiores, indicando claramente que as células T do paciente são capazes de responder ao peptídeo viral pela produção de IFN- γ . (Fotografias cortesia de S. Nowack.)

O segundo método, o qual tem a vantagem de não matar as células que estão sendo analisadas, é chamado de **captura de citocinas**. Essa técnica usa anticorpos híbridos, nos quais dois pares de cadeias leves e pesadas de diferentes anticorpos são combinadas originando uma molécula de anticorpo mista, na qual os dois sítios de ligação do antígeno reconhecem ligantes diferentes (Figura A-32). Nesses anticorpos biespecíficos usados para detectar a produção de citocinas, um dos sítios de ligação do antígeno é específico para um marcador de superfície de células T, e o outro é específico para a citocina em questão. O anticorpo biespecífico liga-se à célula T através do sítio de ligação do marcador de superfície, deixando livre o sítio de ligação de citocina. Se aquela célula T está secretando uma determinada citocina, ela é capturada pelo anticorpo ligado antes que saia para longe da superfície da célula. Ela pode, então, ser detectada pela adição de um anticorpo secundário específico para a citocina, marcado com um fluorocromo.

A-28 Identificação da especificidade do receptor de célula T usando tetrameros peptídeo:MHC

Por muitos anos, a capacidade de identificar células T antígeno-específicas diretamente por meio da especificidade de seu receptor iludiu os imunologistas. Antígenos estranhos podem não ser usados diretamente para identificar as células T, pois, diferentemente das células B, elas não reconhecem os antígenos sozinhos, mas como um complexo de fragmentos peptídicos do antígeno ligados a moléculas do próprio MHC. Além disso, a afinidade da interação entre o receptor de célula T e o complexo peptídeo:MHC foi, na prática, tão baixa que as tentativas de marcar células T com seu complexo peptídeo:MHC específico falharam. O avanço na marcação de células T antígeno-específicas veio da ideia de fazer multímeros de complexos peptídeo:MHC para aumentar a avididade da interação.

Peptídeos podem ser biotinilados usando-se a enzima bacteriana BirA, que reconhece uma sequência específica de aminoácidos. Moléculas MHC recombinantes contendo essa sequência-alvo são usadas para fazer complexos peptídeo:MHC que são, então, biotinilados. A avidina – o complementar bacteriano da estreptavidina – contém quatro sítios de ligação de alta afinidade para biotina. A mistura do complexo peptídeo:MHC biotinilado com avidina ou estreptavidina resulta na formação de um **tetramero peptídeo:MHC**, isto é, quatro complexos peptídeo:MHC ligados a uma única molécula de estreptavidina (Figura A.33). Rotineiramente, a porção estreptavidina é marcada com um fluorocromo para permitir a detecção daquelas células T capazes de ligar o tetramero peptídeo:MHC.

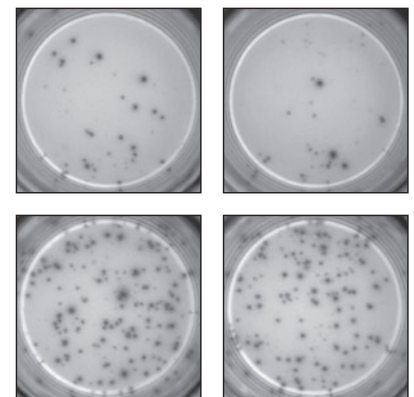
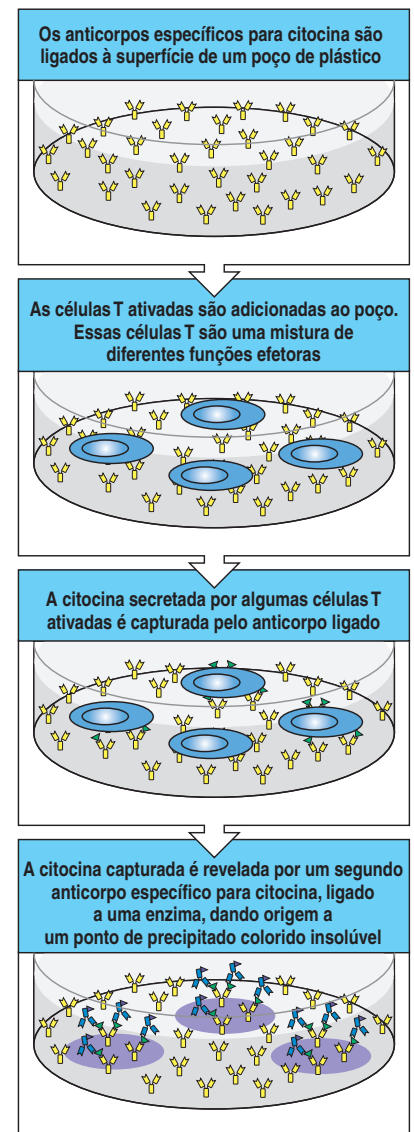
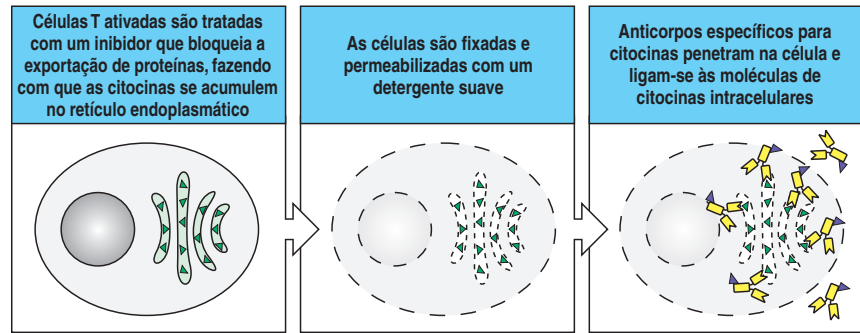


Figura A.31 Células secretoras de citocinas podem ser identificadas pela coloração das citocinas intracelulares. As citocinas secretadas pelas células T ativadas podem ser determinadas pelo uso de anticorpos marcados com fluorocromos para detectar as moléculas de citocinas que foram acumuladas no interior das células. As células T ativadas são tratadas com inibidores da exportação de proteínas, a fim de que as moléculas de citocinas sejam acumuladas em grandes quantidades no interior da célula para que possam ser detectadas. Em tais células tratadas, as proteínas que seriam secretadas são acumuladas no retículo endoplasmático (quadro à esquerda). Essas células tratadas são, então, fixadas para que as proteínas do interior da célula façam a ligação cruzada com as proteínas da membrana, de modo que não sejam perdidas no momento da permeabilização pela dissolução da membrana celular com detergente suave (quadro central). Os anticorpos marcados com fluorocromos podem agora penetrar no interior da célula permeabilizada e ligar-se às citocinas de seu interior (quadro à direita). As células marcadas dessa forma também podem ser marcadas com anticorpos contra proteínas de superfície celular para determinar qual a subpopulação de linfócitos que está secretando uma determinada citocina.



Os tetrâmeros peptídeo:MHC têm sido usados para identificar populações de células T específicas a antígenos em, por exemplo, pacientes com infecções agudas pelo vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa), mostrando que até cerca de 80% das células T periféricas dos indivíduos infectados podem ser específicas para um único complexo peptídeo:MHC. Eles também têm sido usados para seguir as respostas por um longo tempo em indivíduos com HIV ou, no exemplo que mostramos, com infecção por citomegalovírus. Esses reagentes têm sido também importantes na identificação de células respondedoras a moléculas não-clássicas de classe I, como HLA-E ou HLA-G, mostrando, em ambos os casos, que essas moléculas são reconhecidas por uma subpopulação de receptores NK.

A-29 Avaliação da diversidade do repertório de células T por *spectratyping*

A extensão da diversidade do repertório de células T, ou em geral, ou durante uma resposta imune específica, é, com frequência, importante, principalmente porque, como as células T não sofrem hipermutação somática nem maturação da afinidade como as células B, a relação entre o repertório de células T efetuando

Figura A.32 Anticorpos híbridos contendo sítios de ligação específicos para determinadas células e para determinadas citocinas podem ser usados para avaliar a secreção de citocinas em células viáveis e para purificar células secretoras de citocinas específicas. Anticorpos híbridos podem ser produzidos pela junção de pares de cadeias leves e pesadas de anticorpos de diferentes especificidades, por exemplo, um anticorpo para uma molécula do MHC de classe I e um anticorpo específico para uma citocina, como IL-4 (primeiro quadro). Os anticorpos híbridos são adicionados a uma população de células T ativadas e ligam-se a cada célula pela porção ligadora da molécula do MHC de classe I (segundo quadro). Se algumas células

da população estão secretando a citocina apropriada, IL-4, esta é capturada pelo braço do anticorpo híbrido, específico para a citocina (terceiro quadro). A presença da citocina pode ser revelada, por exemplo, pela utilização de um anticorpo secundário marcado com um fluorocromo específico para a mesma citocina, mas pela ligação a um sítio diferente daquele reconhecido pelo anticorpo híbrido (último quadro). Tais células marcadas podem ser analisadas por citometria de fluxo ou podem ser isoladas usando um separador celular ativado por fluorescência. Alternativamente, um anticorpo secundário específico para a citocina pode ser ligado a contas magnéticas, e as células produtoras de citocinas podem ser isoladas magneticamente.

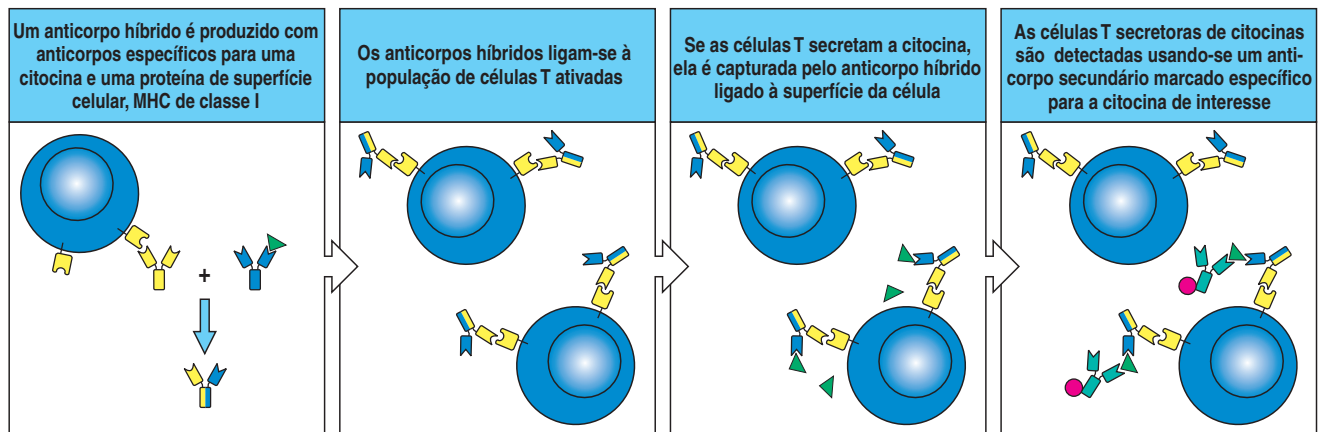


Figura A.33 Complexos peptídeo:MHC ligados à estreptavidina formam tetrâmeros que são capazes de corar células T antígeno-específicas. Os tetrâmeros peptídeo:MHC são formados pela recombinação de complexos peptídeo:MHC reorganizados, contendo um único epítipo para um determinado peptídeo. As moléculas do MHC podem ser quimicamente derivadas para que contenham biotina, mas frequentemente a cadeia pesada do MHC recombinante é ligada à sequência de biotilação bacteriana, alvo para a enzima BirA de *E. coli*, a qual é usada para adicionar um único grupamento de biotina à molécula do MHC. A estreptavidina é um tetrâmero, e cada subunidade possui um único sítio de ligação para a biotina, e por isso o complexo peptídeo:MHC/estreptavidina cria um tetrâmero (quadro superior). Enquanto a afinidade entre o receptor de célula T e seu ligante peptídeo:MHC é muito baixa para que um único complexo se ligue estavelmente à célula T, o tetrâmero, sendo capaz de ligar-se aos receptores de células T específicos para um determinado complexo peptídeo:MHC, é capaz de realizar uma

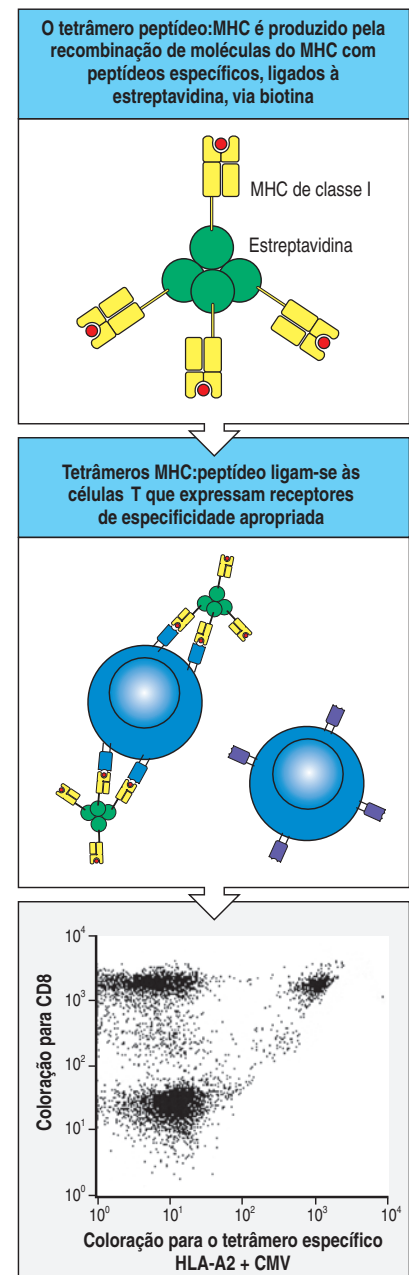
interação de maior avidéz com múltiplos complexos peptídeo:MHC ligando-se simultaneamente (quadro central). Rotineiramente, as moléculas de estreptavidina são ligadas a um fluorocromo, de modo que a ligação às células T possa ser monitorada por citometria de fluxo. No exemplo apresentado no quadro inferior, as células T foram coradas simultaneamente com anticorpos específicos para CD3 e CD8 e com um tetrâmero de moléculas HLA-A2 contendo um peptídeo do citomegalovírus. Somente as células CD3⁺ estão mostradas, com a coloração para o CD8 apresentada no eixo vertical e o tetrâmero no eixo horizontal. As células CD8⁺ (maioria CD4⁺) na região inferior esquerda do diagrama não apresentam coloração específica para o tetrâmero, enquanto a maioria das células CD8⁺, na região superior esquerda, também não apresentam coloração para o tetrâmero. Entretanto, uma discreta população de células CD8⁺ positivas para o tetrâmero, localizada na região superior direita, pode ser claramente identificada e compreende 5% da população total de células CD8⁺. (Dados cortesia de G. Aubert.)

uma resposta primária ao antígeno e o repertório de células T envolvidas nas respostas secundária e subsequentes ao antígeno tem sido difícil de determinar. Essa informação tem sido obtida por meio de um processo trabalhoso de clonagem de células T envolvidas em respostas específicas (ver Seção A-24), com a clonagem e o sequenciamento de seus receptores.

Entretanto, é possível estimar a diversidade da resposta de células T fazendo uso da diversidade juncional gerada quando os receptores de células T são criados por recombinação somática, uma técnica conhecida como **spectratyping**. A variação no comprimento dos segmentos CDR3 é criada durante o processo de recombinação pela variação em posições exatas, nas quais ocorrem as junções entre os segmentos gênicos, e pela variação no número de nucleotídeos N adicionados. Os dois processos resultam na variação do comprimento do CDR3 V_β em até nove aminoácidos. O problema na detecção dessa variabilidade é que há 24 famílias de segmentos gênicos V_β no homem, e não é possível planejar um único oligonucleotídeo iniciador que irá anelar em todas essas famílias. *Primers* específicos podem ser criados para cada família, e esses podem ser usados na reação em cadeia da polimerase (PCR), juntamente com um *primer* específico para a região C_β, para amplificar, de cada família individual, um segmento do RNA para a cadeia β do receptor de célula T que se estende na região CDR3. A população dos genes TCR V_β irá, portanto, apresentar uma distribuição, ou espectro, de segmentos CD3, dando origem a produtos de PCR de diferentes tamanhos que podem ser analisados por eletroforese em gel de poliácridamida (Figura A.34). A deleção e a adição de nucleotídeos durante a formação dos receptores de células T por rearranjos é ao acaso, e, em um indivíduo normal, os tamanhos do CDR3 seguem uma distribuição normal. Desvios dessa distribuição, tal como um excesso de um determinado comprimento de CDR3, indicam a presença de expansão clonal de células T, tal como ocorre durante uma resposta de células T.

A-30 Ensaios com biossensores para medir a taxa de associação e dissociação dos receptores de antígeno de seus ligantes

Duas questões importantes que sempre são feitas a respeito das interações ligante:receptores são as seguintes: qual é a força de ligação, ou afinidade da interação, e quais são as taxas de associação e dissociação? Tradicionalmente, as



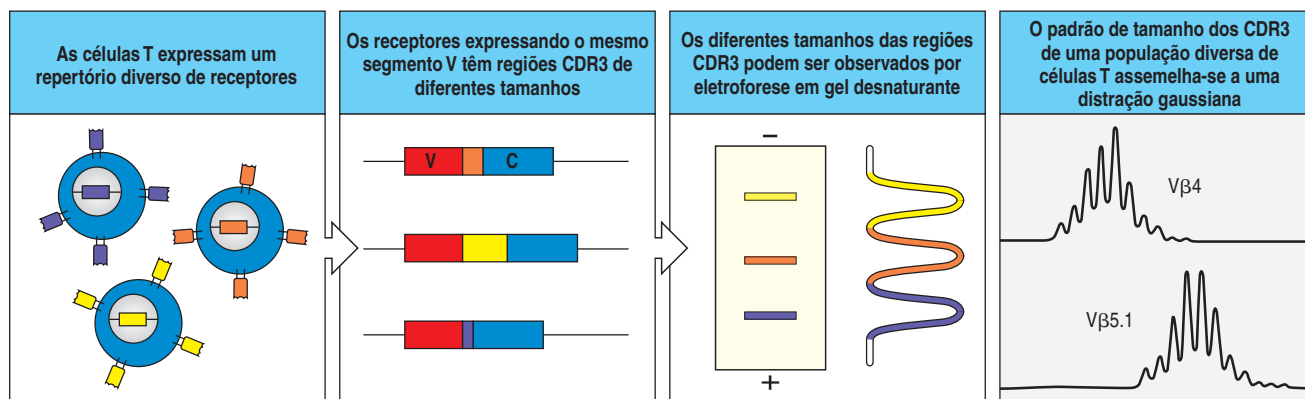


Figura A.34 A diversidade do repertório dos receptores de células T pode ser demonstrada pelo método *spectratyping*, uma técnica com base na PCR que separa diferentes receptores baseando-se no tamanho de seus CDR3. O processo da geração de receptores de células T é estocástico e dá origem a uma população de células T maduras cujos receptores estão clonalmente distribuídos (primeiro quadro). Em cada célula que expressa um segmento gênico particular V_β , todas as diferenças entre os receptores específicos são restritas à região CDR3, onde haverá diferenças no tamanho, bem como na sequência, como consequência da imprecisão do processo de rearranjo (segundo quadro). Usando uma série de *primers* para a reação da PCR, específicos para segmentos gênicos V_β individuais em uma extremidade e para uma região conservada C na outra extremidade, é possível produzir uma série de fragmentos de DNA que se

estende pela região CDR3. Se esses fragmentos são separados por eletroforese em gel de poliacrilamida desnaturante, uma série de bandas são formadas, ou, como esses fragmentos podem ser marcados com fluorocromos e analisados por leitoras automáticas de géis, uma série de picos correspondentes aos diferentes tamanhos de fragmentos são detectados (terceiro quadro). O padrão de picos obtido dessa forma é conhecido como *spectratype*. A distribuição de tamanho dos fragmentos, em uma população de células diversas, é gaussiana, como pode ser visto no último quadro, onde são mostrados os *spectratypes* de diferentes regiões V_β de um mesmo indivíduo. Nesse caso, os dois padrões são gaussianos. Desvios nessa distribuição gaussiana podem ser indicativos da expansão de um determinado clone de células T, talvez em resposta a um desafio antigênico. (Dados: cortesia de L. McGreavey.)

medidas de afinidade têm sido realizadas por meio da medida do equilíbrio de ligação (ver Seção A-9), pois as medidas da taxa de ligação são difíceis de serem obtidas. Ensaio de equilíbrio de ligação também não podem ser realizados em receptores de células T, os quais possuem grandes ligantes macromoleculares e não podem ser isolados e purificados em grande quantidade.

Agora é possível medir as taxas de ligação diretamente, por meio da ligação de ligantes aos seus receptores imobilizados em lâminas recobertas com ouro, usando um fenômeno conhecido como **ressonância de plasma de superfície** para detectar a ligação (Figura A.35). Uma explicação detalhada sobre a ressonância de plasma de superfície foge aos objetivos deste livro, pois se baseia em princípios de mecânica quântica e física avançada. Resumidamente, ele baseia-se na reflexão interna total de um feixe de luz da superfície da lâmina coberta com ouro. Quando a luz é refletida, um pouco de sua energia excita os elétrons da camada de ouro, e esses elétrons excitados são afetados pelo campo elétrico das moléculas ligadas à superfície da lâmina. Quanto maior o número de moléculas que se ligam à superfície, maior o efeito nos elétrons excitados, afetando o feixe de luz refletido. A luz refletida torna-se uma medida sensível do número de átomos ligados à cobertura de ouro da lâmina.

Se um receptor purificado é imobilizado na superfície da lâmina coberta com ouro, para fazer um *chip* biossensor, uma solução contendo o ligante passa sobre essa superfície, e a ligação do ligante ao receptor pode ser avaliada até que atinja o equilíbrio (ver Figura A.35). Se o ligante é lavado, a dissociação do ligante de seu receptor pode ser medida, e a taxa de dissociação, calculada. Uma nova solução do ligante, de diferente concentração, pode ser passada pelo *chip*, e a ligação pode ser novamente medida. Nesse tipo de ensaio, a afinidade de ligação pode ser calculada de várias formas. A média das taxas de associação e dissociação simplesmente fornece uma estimativa da afinidade, mas estimativas mais acuradas podem ser obtidas por meio das medidas de ligação com diferentes

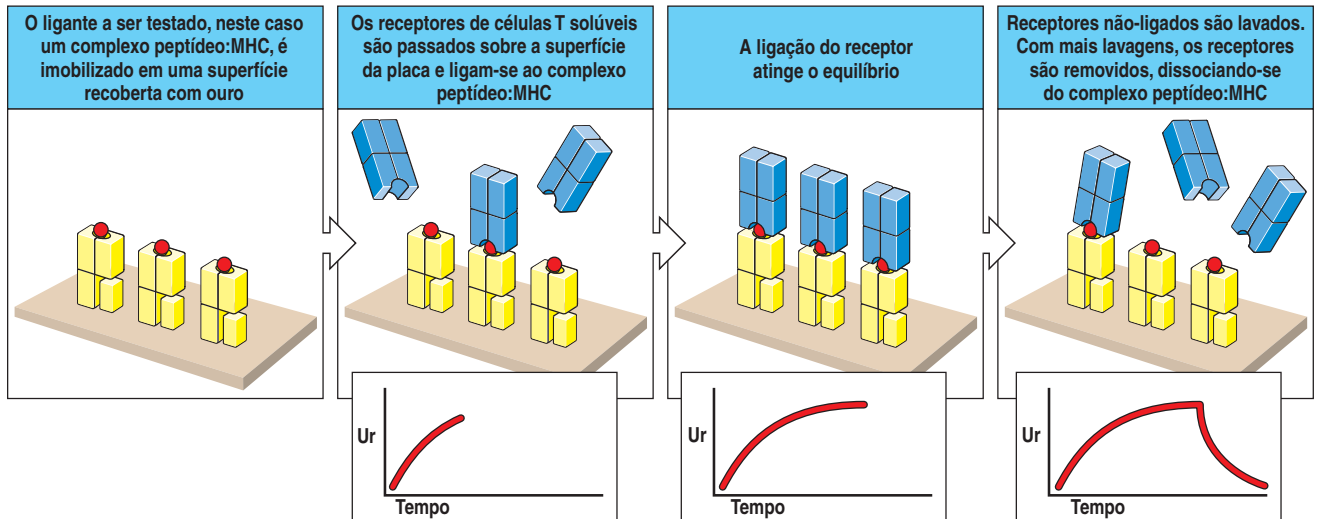


Figura A.35 As medidas das interações ligante-receptor podem ser realizadas em tempo real por meio de um biossensor. Os biossensores são capazes de medir a ligação de moléculas à superfície de *chips* de vidro recobertos com ouro por meio dos efeitos indiretos da ligação na reflexão interna total de um feixe de luz polarizada na superfície do *chip*. Mudanças no ângulo e na intensidade do feixe refletido são medidas como unidades de ressonância (Ur) e traçadas contra o tempo em um gráfico chamado sensograma. Dependendo da natureza do par receptor-ligante a ser analisado, o receptor ou o ligante pode ser imobilizado na superfície do *chip*. No exemplo aqui mostrado, complexos peptídeo:MHC são imobilizados na superfície (primeiro quadro). Os

receptores de células T em solução são passados sobre a superfície e ligam-se aos complexos peptídeo:MHC imobilizados (segundo quadro). Quando os receptores de células T se ligam ao complexo, o sensograma (quadros abaixo dos quadros principais) reflete o aumento de proteína ligada. Quando a ligação atinge a saturação ou o equilíbrio (terceiro quadro), o sensograma mostra um platô, pois não há mais ligação de novas proteínas. Nesse ponto, receptores não-ligados podem ser lavados. Com a continuidade da lavagem, os receptores ligados dissociam-se e são removidos pelo fluxo da solução de lavagem (último quadro). O sensograma agora mostra uma curva em declínio, refletindo a taxa na qual ocorre a dissociação do receptor de seu ligante.

concentrações do ligante. A partir das medidas de ligação no equilíbrio, um gráfico de Scatchard (ver Figura A.11) fornecerá a medida da afinidade da interação receptor-ligante.

A-31 Estimulação da proliferação de linfócitos pelo tratamento com mitógenos policlonais ou antígenos específicos

Para atuarem na imunidade adaptativa, linfócitos específicos a antígenos raros devem proliferar abundantemente antes que possam diferenciar-se em células efetoras funcionais, a fim de que se obtenha um número suficiente de células efetoras de determinada especificidade. Assim, a análise da proliferação induzida de linfócitos é um tema central no seu estudo. Entretanto, é difícil detectar a proliferação de linfócitos normais em resposta a um antígeno específico, porque apenas uma proporção mínima de células será estimulada a dividir-se. Um enorme impulso à cultura de linfócitos foi obtido desde o achado de que certas substâncias induzem a proliferação de muitos ou mesmo todos os linfócitos de determinado tipo. Essas substâncias são denominadas coletivamente **mitógenos policlonais**, por induzirem mitose em linfócitos de várias especificidades diferentes ou de diferentes origens clonais. Linfócitos T e B são estimulados por diferentes mitógenos policlonais (Figura A.36). Esses parecem desencadear essencialmente os mesmos mecanismos de crescimento como antígenos. Os linfócitos, em geral, existem como células em repouso na fase G_0 do ciclo celular. Ao serem estimulados por mitógenos policlonais, entram rapidamente na fase G_1 e progridem ao longo do ciclo celular. Na maioria dos estudos, a proliferação de linfócitos é simplesmente avaliada pela incorporação de 3H -timidina ao DNA. Esse ensaio é usado clinicamente para verificar a habilidade dos linfócitos

Agente mitogênico	Células responsivas
Fito-hemaglutinina (PHA) (feijão vermelho)	Células T
Concanavalina (ConA) (feijão Jack)	Células T
<i>Pokeweed mitogen</i> (PWM) (Mitógeno da erva do cancro)	Células T e B
Lipopolissacarídeo (LPS) (<i>E. coli</i>)	Células B (camundongo)

Figura A.36 Mitógenos policlonais, muitos de origem vegetal, estimulam a proliferação de linfócitos em cultura de tecidos. Muitos desses mitógenos são usados para testar a capacidade proliferativa dos linfócitos do sangue periférico humano.

de pacientes com suspeita de imunodeficiências de proliferarem em resposta a um estímulo inespecífico.

Uma vez que a cultura de linfócitos foi otimizada usando-se a resposta proliferativa aos mitógenos policlonais, tornou-se possível detectar a proliferação antígeno-específica de células T em cultura medindo-se a incorporação de ^3H -timidina em resposta a um antígeno contra o qual a célula T doadora tenha sido previamente imunizada (Figura A.37). Esse é o ensaio mais frequentemente utilizado para avaliar as respostas de células T após a imunização, mas informa pouco sobre as capacidades funcionais de resposta das células T, as quais devem ser verificadas por meio de testes funcionais, conforme descrito nas Seções A-33 e A-34.

A-32 Medidas da apoptose pelo ensaio TUNEL

Células apoptóticas podem ser detectadas por um procedimento conhecido como **coloração TUNEL**. Nessa técnica, os extremidades 3' dos fragmentos de DNA produzidos nas células apoptóticas são marcados com uridina ligada à biotina usando a transferase deoxinucleotidil terminal (TdT). A biotina marcada é, então, detectada com a enzima marcadora estreptavidina, a qual se liga à biotina. Quando o substrato incolor da enzima é adicionado ao corte do tecido, ou à cultura de células, ele reage, produzindo um precipitado colorido nas células que sofreram apoptose (Figura A.38). Essa técnica revolucionou a detecção de células apoptóticas.

A-33 Ensaio de citotoxicidade de células T

Células T CD8 ativadas geralmente matam qualquer célula que apresente o complexo MHC de classe I:peptídeo específico que elas reconhecem. Entretanto, a função das células T CD8 pode ser determinada pelo uso do bioensaio mais simples e rápido de células T – a morte de uma célula-alvo por uma célula T citotóxica. Isso é, em geral, detectado em um ensaio de liberação de ^{51}Cr . As células vivas irão captar, mas não liberar espontaneamente, o cromato de sódio marcado radioativamente, $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$. Quando essas células marcadas são mortas, o cromato radioativo é liberado, e sua presença no sobrenadante de uma mistura de células-alvo e células T citotóxicas pode ser medida (Figura A.39). Em um ensaio semelhante, células-alvo proliferando, tais como células tumorais, podem ser marcadas com ^3H -timidina, que é incorporada no DNA em replicação. Durante o ataque por uma célula T citotóxica, o DNA das células-alvo é rapidamente fragmentado e liberado no sobrenadante, onde se pode medir tanto a liberação desses fragmentos como a retenção da ^3H -timidina no DNA cromossômico. Esses ensaios proporcionam uma maneira rápida, sensível e específica para avaliar a atividade das células T citotóxicas.

A-34 Ensaio para células T CD4

As funções de células T CD4, em geral, envolvem a ativação, em vez da morte, de células portadoras de um antígeno específico. Os efeitos ativadores das células T CD4 sobre células B ou macrófagos são mediados, em grande parte, por proteínas mediadoras inespecíficas chamadas citocinas, as quais são liberadas pelas células

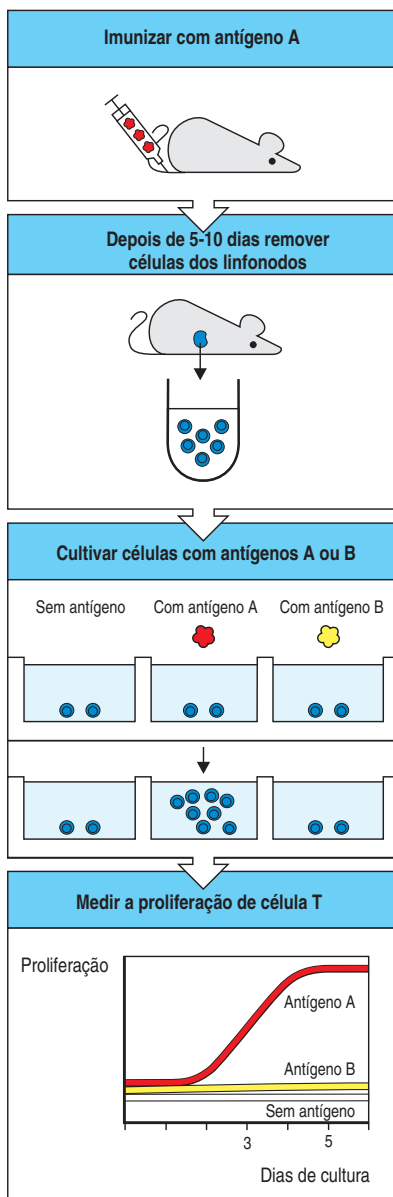


Figura A.37 A proliferação de células T antígeno-específicas é usada frequentemente como um teste para respostas de células T. Células T de camundongos ou humanas que foram imunizadas com um antígeno (A) proliferam quando expostas ao antígeno A e a células apresentadoras de antígeno, mas

não aos antígenos contra os quais não houve imunização (antígeno B). A proliferação pode ser medida pela incorporação de ^3H -timidina ao DNA de células em divisão ativa. A proliferação antígeno-específica é uma característica da imunidade específica por células T CD4.

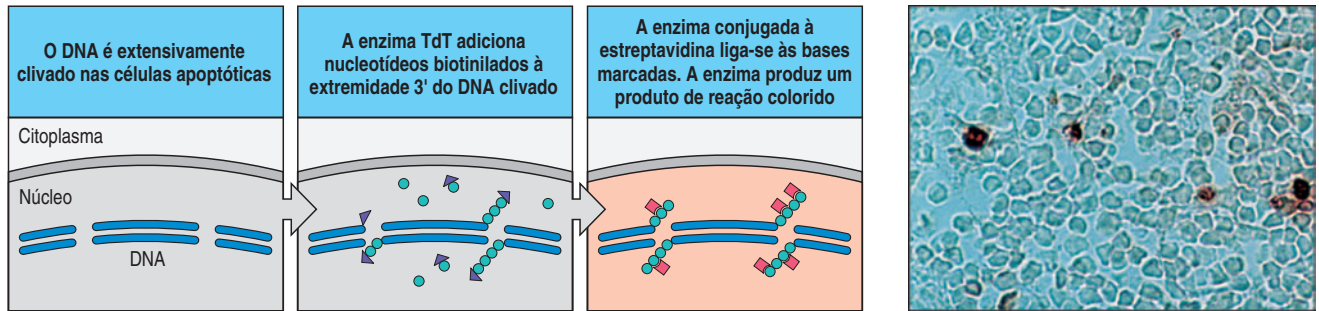


Figura A.38 O DNA fragmentado pode ser marcado por uma transferase deoxinucleotidil terminal (TdT) para identificar as células apoptóticas. Quando as células sofrem apoptose, ou morte celular programada, seu DNA torna-se fragmentado (quadro à esquerda). A enzima TdT é capaz de adicionar nucleotídeos às extremidades dos fragmentos de DNA. Mais comumente são adicionados, neste ensaio, nucleotídeos marcados com biotina (principalmente dUTP) (segundo qua-

dro). O DNA biotinilado pode ser detectado pelo uso da estreptavidina, a qual se liga à biotina, conjugada a enzimas que convertem um substrato incolor em um produto colorido insolúvel (terceiro quadro). As células coradas dessa forma podem ser detectadas ao microscópio de luz direta, como visto na fotografia de células apoptóticas (em vermelho) do córtex tímico (quadro à direita). (Fotografia cortesia de R. Budd e J. Russell.)

T quando essas reconhecem o antígeno. Assim, a função de células T CD4 é geralmente estudada pela avaliação do tipo e da quantidade dessas proteínas liberadas. Como diferentes células T efetoras liberam diferentes quantidades e tipos de citocinas, pode-se aprender sobre o potencial efector de uma célula T medindo-se as proteínas que ela produz.

As citocinas podem ser detectadas por sua atividade em ensaios biológicos do crescimento celular nos quais elas podem atuar como fatores ou inibidores de crescimento. Um ensaio mais específico é a modificação do ELISA, conhecido como captura ou sanduíche (ver Seção A-6). Nesse ensaio, a citocina é caracterizada por sua capacidade de ligar-se entre dois anticorpos monoclonais, reagindo com diferentes epítopos na molécula de citocina. As células secretoras de citocinas podem também ser detectadas por ELISPOT (ver Seção A-26).

ELISA sanduíche e ELISPOT evitam um grande problema dos bioensaios de citocinas, que é a capacidade de diferentes citocinas de estimular a mesma resposta em um bioensaio. Os bioensaios sempre devem ser confirmados pela inibição da resposta com anticorpos monoclonais neutralizantes específicos para a citocina. Uma outra maneira de identificar e contar células que estão ativamente produzindo determinada citocina é pela citometria de fluxo (FACS) com o uso de anticorpos monoclonais anticitocinas conjugados a um fluorocromo (ver Seção A-22).

Uma estratégia distinta para a detecção da produção de citocinas é determinar a presença e a quantidade de mRNA da citocina relevante em células T estimuladas. Isso pode ser feito em células individuais por hibridização *in situ* e em populações celulares pelo método da **RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction)**, transcrição reversa-reação em cadeia da polimerase). A transcriptase

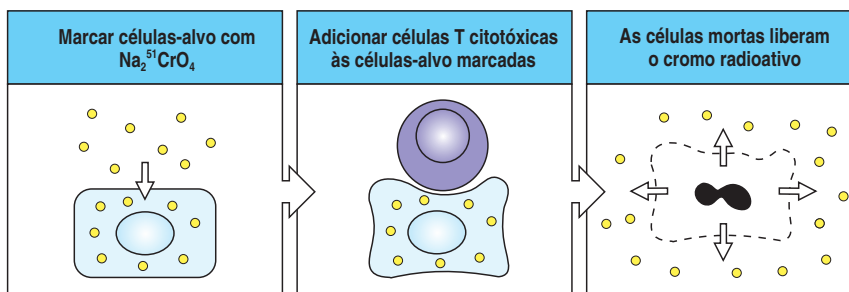


Figura A.39 A atividade citotóxica de células T é com frequência avaliada pela liberação de cromo por células-alvo marcadas. As células-alvo são marcadas com cromo radioativo, como o $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ e expostas a células T citotóxicas. A destruição celular é medida pela liberação de cromo radioativo no meio, detectável quatro horas após a mistura das células-alvo com as células T.

reversa é uma enzima usada por certos vírus de RNA, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), causador da AIDS, para converter o genoma de RNA em uma cópia de DNA ou cDNA. Na RT-PCR, o mRNA é isolado das células, e cópias de cDNA são feitas pela enzima transcriptase reversa. O cDNA-alvo é, então, seletivamente amplificado pela reação em cadeia da polimerase usando *primers* específicos para uma determinada sequência. Quando os produtos da reação são submetidos à eletroforese em gel de agarose, o DNA amplificado pode ser visualizado como uma banda de tamanho específico. A quantidade de sequências de cDNA amplificadas será proporcional à quantidade de mRNA. Células T ativamente estimuladas gerando determinada citocina produzirão grandes quantidades de determinado mRNA e, conseqüentemente, pela técnica da RT-PCR fornecerão grandes quantidades de cDNA selecionado. Os níveis de mRNA de citocina no tecido original são normalmente determinados por comparação com o produto da RT-PCR do mRNA produzido pelos chamados *housekeeping genes* e expresso por todas as células.

A-35 Microarranjos de DNA

Todas as células expressam, em qualquer período, centenas ou mesmo milhares de genes. Alguns dos produtos são expressos em altos níveis, como, por exemplo, a actina que forma o citoesqueleto das células, ao passo que outros podem ser expressos em apenas poucas cópias por células. Diferentes tipos celulares, ou células em diferentes estágios de maturação, ou mesmo células tumorais comparadas a seus correspondentes normais, expressam um conjunto diferente de genes, e a tentativa de identificá-los é um importante campo de pesquisa, tanto na imunologia como em outras áreas da biologia. Uma nova técnica importante para a análise dessas diferenças utiliza centenas de sequências de DNA ligadas a uma superfície plástica, sendo conhecida como **microarranjos de DNA** ou **chip de DNA**. O conjunto contém uma gama de sequências de DNA de genes conhecidos, organizados em um padrão fixo, e a expressão diferencial desses genes em um determinado tipo celular ou tecido é testada pela exposição do conjunto ao mRNA marcado (ou cDNA dele derivado) do tecido. A hibridização do mRNA marcado a sua sequência de DNA correspondente é detectada por técnicas-padrão, totalmente automatizadas. Diversas amostras podem ser analisadas em paralelo, o que a torna uma poderosa técnica analítica, como pode ser visto na Figura A.40. Nesta, o microarranjo de DNA foi construído com quase 18.000 clones de cDNA conhecidos, expressos por células T ou células B e células B tumorais. Esse conjunto é explorado com sondas de cDNA marcadas com um fluorocromo, derivadas de 96 células normais e malignas. O nível de expressão de aproximadamente 18.000 genes de cada linhagem celular foi medido simultaneamente. Nesse caso em particular, o padrão de expressão de diferentes genes revelou que as células B malignas formavam discretos subtipos, os quais apresentavam diferentes prognósticos clínicos.

Detecção da imunidade *in vivo*

A-36 Avaliação da imunidade protetora

Uma resposta imune adaptativa contra um patógeno em geral confere imunidade duradoura contra infecções por esse patógeno. A vacinação eficaz atinge o mesmo objetivo. O primeiro experimento em imunologia – a vacinação de Jenner contra a varíola – ainda é o modelo para verificar a presença dessa imunidade protetora, cuja verificação conferida pela vacinação inclui três etapas essenciais. Primeiro, uma resposta imune é induzida pela imunização com a vacina em estudo. Segundo, os indivíduos imunizados, juntamente com indivíduos-controle não-imuniza-

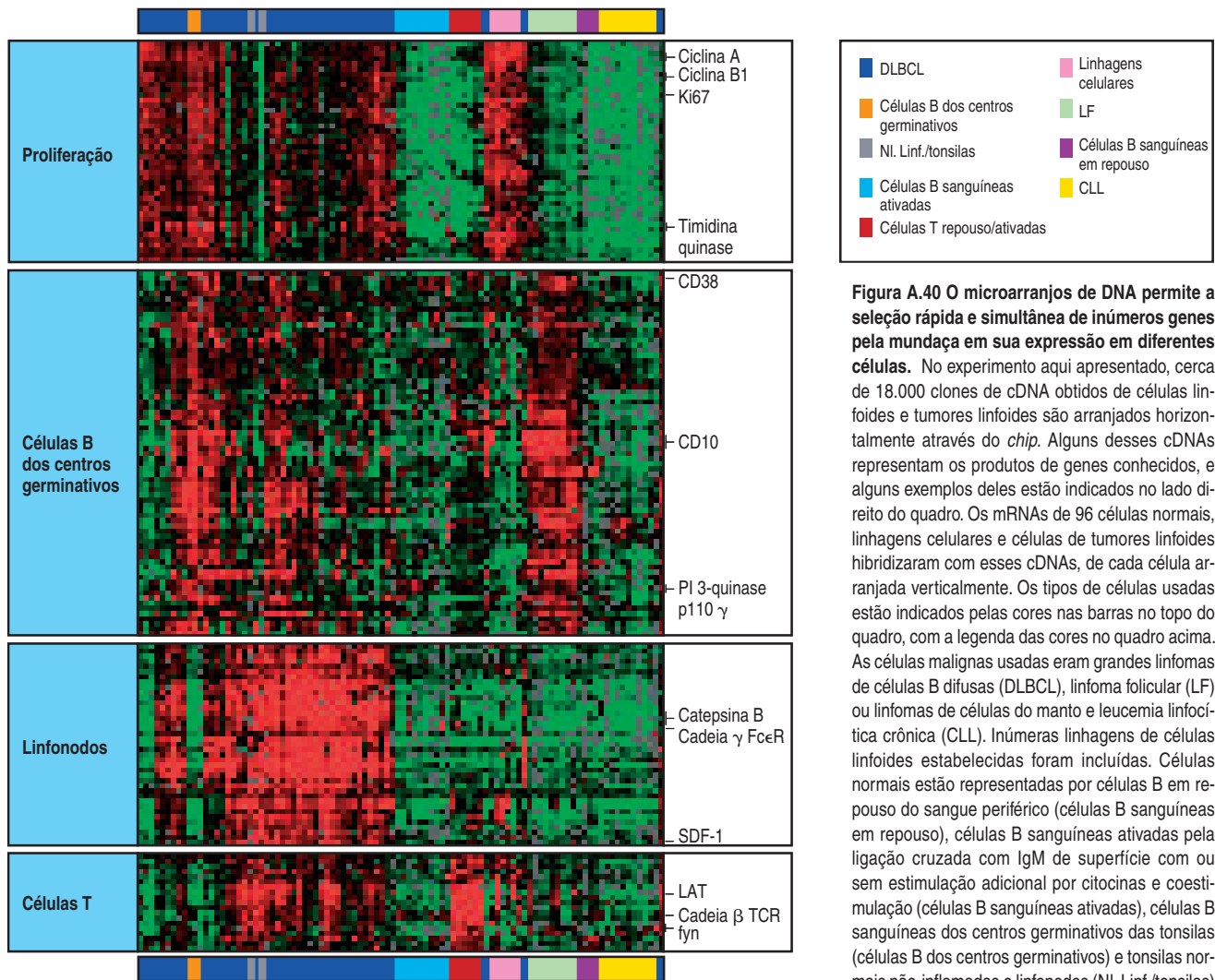


Figura A.40 O microarranjos de DNA permite a seleção rápida e simultânea de inúmeros genes pela mudança em sua expressão em diferentes células. No experimento aqui apresentado, cerca de 18.000 clones de cDNA obtidos de células linfóides e tumores linfóides são arranjados horizontalmente através do *chip*. Alguns desses cDNAs representam os produtos de genes conhecidos, e alguns exemplos deles estão indicados no lado direito do quadro. Os mRNAs de 96 células normais, linhagens celulares e células de tumores linfóides hibridizaram com esses cDNAs, de cada célula arranjada verticalmente. Os tipos de células usadas estão indicados pelas cores nas barras no topo do quadro, com a legenda das cores no quadro acima. As células malignas usadas eram grandes linfomas de células B difusas (DLBCL), linfoma folicular (LF) ou linfomas de células do manto e leucemia linfocítica crônica (CLL). Inúmeras linhagens de células linfóides estabelecidas foram incluídas. Células normais estão representadas por células B em repouso do sangue periférico (células B sanguíneas em repouso), células B sanguíneas ativadas pela ligação cruzada com IgM de superfície com ou sem estimulação adicional por citocinas e coestimulação (células B sanguíneas ativadas), células B sanguíneas dos centros germinativos das tonsilas (células B dos centros germinativos) e tonsilas normais não-inflamadas e linfonodos (NL Linf./tonsilas) foram usadas como representantes de diferentes estágios de maturação das células B. Células T normais, células T CD4, em repouso ou estimuladas com PMA e ionomicina (Células T repouso/ativadas) também foram usadas. Cada ponto no arranjo representa, portanto, a hibridização do mRNA de uma dessas linhagens celulares a um dos cDNAs, e são apresentadas em cores que representam os níveis de expressão do mRNA em questão, onde verde são aqueles expressos em níveis mais baixos do que nas células-controle, e vermelho, aqueles expressos em níveis mais elevados do que nas células-controle. Os dados apresentados foram agrupados por padrões de expressão de vários genes, fornecendo agrupamentos de genes regulados positivamente nas células em proliferação, células B de centros germinativos, células B de linfonodos e em células T. (Cortesia L.M. Staudt.)

dos, são expostos ao agente infeccioso (Figura A.41). A prevalência e a gravidade da infecção nos indivíduos imunizados é comparada à evolução da doença nos controles não-imunizados. Por razões óbvias, esses experimentos são, em geral, conduzidos primeiro em animais, desde que haja um modelo animal adequado para a infecção. Entretanto, eventualmente, é necessário conduzir experimentos em humanos: nesse caso, a exposição ao patógeno em geral é obtida naturalmente, pela realização do experimento em uma região onde a infecção seja prevalente. A eficácia da vacina é determinada pela verificação da prevalência e da gravidade das novas infecções na população imunizada e na população-controle. Tais estudos fornecem resultados menos precisos do que um experimento direto, mas, para muitas doenças, é a única forma de verificar a capacidade da vacina em induzir uma imunidade protetora em humanos.

A-37 Transferência da imunidade protetora

Os testes descritos na seção anterior mostram que a imunidade protetora foi estabelecida, mas não mostram se ela envolve a imunidade humoral, a imunidade mediada por células, ou ambas. Quando esses estudos são conduzidos em camundongos endocruzados, a natureza da imunidade protetora pode ser determinada pela transferência de soro ou células linfóides de um animal doador

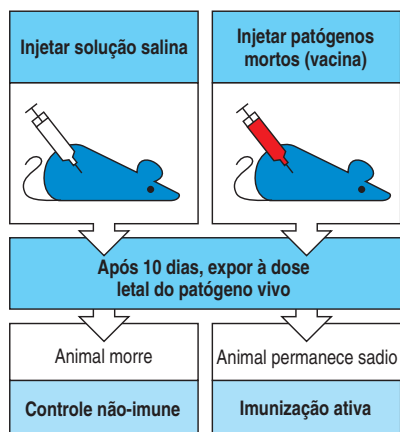


Figura A.41 Teste *in vivo* para a presença de imunidade protetora após a vacinação em animais. Injeta-se a vacina em teste ou solução salina (controle) em camundongos. Os dois grupos são, então, expostos a doses letais ou patogênicas do patógeno em teste ou de um patógeno não-relacionado como um controle de especificidade (não demonstrado). Animais não-imunizados morrem ou ficam gravemente infectados. A vacinação eficaz é a proteção específica de camundongos imunizados contra a infecção do patógeno em questão. Isso é chamado de imunidade ativa, e o processo é chamado de imunização ativa.

imunizado para um animal não-imunizado singênico (um animal geneticamente idêntico, da mesma linhagem endocruzada) (Figura A.42). Se é obtida proteção contra a infecção pela transferência de soro, sabemos que a imunidade é fornecida pelos anticorpos circulantes e é chamada de **imunidade humoral**. A transferência de imunidade por antissoro ou anticorpos purificados fornece proteção imediata contra muitos patógenos e contra toxinas, como a do tétano e a do veneno de cobra. Entretanto, embora a proteção seja imediata, ela é temporária, durando apenas o tempo no qual os anticorpos transferidos permanecem ativos no corpo do receptor. Esse tipo de transferência de imunidade é conhecido como **imunização passiva**. Apenas a **imunização ativa** com antígeno pode fornecer imunidade de longa duração. Além disso, o receptor pode ficar imune ao antissoro usado para transferir a imunidade. O soro de cavalo ou ovelha são as fontes usuais de antídotos para o veneno de cobras em humanos, e a administração repetida pode levar tanto à doença do soro (ver Seção 13-18), caso em que o receptor fica alérgico ao soro estranho, quanto à anafilaxia (ver Seção 13-11).

A proteção contra muitas doenças não pode ser transferida com soro, mas pode ser obtida pela transferência de células linfoides de doadores imunizados. Essa transferência para um receptor normal singênico é chamada de **imunização adotiva** ou **transferência adotiva**, e a imunidade transferida é chamada de **imunidade adotiva**. A imunidade que pode apenas ser transferida por células linfoides é chamada de **imunidade mediada por células**. Tais transferências de células devem ser feitas entre doadores e receptores geneticamente idênticos, como os membros da mesma linhagem endocruzada de camundongos. Dessa forma, os linfócitos do doador não são rejeitados pelo receptor e não atacam os seus tecidos. A transferência adotiva de imunidade é usada clinicamente em humanos nos experimentos terapêuticos do câncer ou como adjuvante no transplante de medula óssea. Nesses casos, são inoculadas as células T do próprio paciente ou as células T do doador da medula óssea.

A-38 Teste da tuberculina

As respostas locais aos antígenos podem indicar a presença de imunidade ativa. A imunidade ativa em geral é estudada *in vivo*, especialmente em humanos, pela injeção local de antígenos na pele. Uma reação indica a presença de anticorpos ou linfócitos imunes específicos para aquele antígeno, sendo um exemplo o **teste da tuberculina**. As pessoas que tiveram tuberculose desenvolvem uma imunidade mediada por células que pode ser detectada como uma resposta local à injeção cutânea de uma pequena quantidade de tuberculina, um extrato do *Mycobacterium tuberculosis*, o patógeno causador da tuberculose. A resposta em geral aparece um ou dois dias após a injeção e consiste em uma área vermelha, elevada e dura na pele, que desaparece quando o antígeno é degradado.

A-39 Teste para resposta alérgica

Injeções **intradérmicas** de doses mínimas dos antígenos que causam alergias podem ser usadas para determinar qual antígeno desencadeia a reação alérgica do paciente. Respostas locais que surgem nos primeiros minutos após a injeção dos antígenos em receptores imunes são chamadas de **reações de hipersensibilidade imediata**; elas podem ser de diversas formas, uma das quais é a formação de pápula e rubor (ver Figura 13.14). Reações de hipersensibilidade imediata são mediadas por anticorpos específicos da classe IgE, formados como resultado de exposições anteriores ao antígeno. As respostas que demoram algumas horas ou alguns dias para se desenvolver, como o teste de tuberculina, são denominadas **respostas de hipersensibilidade tardia** e são causadas por células T imunes pré-existentes. Esse último tipo de resposta foi observado por Jenner quando testava indivíduos vacinados com uma injeção local do vírus da vacínia.

Esses testes funcionam porque o depósito local de um antígeno permanece concentrado no sítio inicial da injeção, induzindo as respostas nos tecidos adjacentes. Eles não causam reações generalizadas desde que doses suficientemente pequenas do antígeno sejam usadas. Entretanto, testes locais têm um certo risco de desencadear uma reação alérgica sistêmica e devem ser realizados com precauções em pessoas com história de hipersensibilidade.

A-40 Avaliação da resposta imune e competência imunológica no homem

Os métodos usados para testar a função imune em humanos são mais limitados que aqueles usados em animais experimentais, porém muitos testes diferentes estão disponíveis, alguns já mencionados. Eles classificam-se em diferentes grupos, dependendo do motivo pelo qual o paciente está sendo avaliado.

A verificação da imunidade protetora em humanos, em geral, baseia-se nos testes realizados *in vitro*. Para avaliar a imunidade humoral, os níveis de anticorpos específicos no soro do paciente são medidos por RIA ou, mais comumente, por ELISA (ver Seção A-6), usando-se o agente patogênico ou um produto microbiano purificado como antígeno. Para avaliar a imunidade humoral contra vírus, a produção de anticorpos é, em geral, medida pela capacidade do soro em neutralizar o potencial infeccioso do vírus vivo em células em cultura. Além de fornecer informações sobre a imunidade protetora, a presença de um anticorpo contra um patógeno em particular indica que o paciente foi exposto a ele, fazendo com que esses testes apresentem importância crucial na epidemiologia. Atualmente, os testes para anticorpos contra o HIV constituem o principal teste para a infecção por esse vírus, tanto para o paciente como para os bancos de sangue, que devem excluir do estoque o sangue doado por pessoas infectadas. Testes muito semelhantes são usados na investigação da alergia, em que os alérgenos são usados como antígenos em testes para anticorpos IgE específicos por ELISA ou RIA (ver Seção A-6), os quais podem ser usados para confirmar os resultados de testes cutâneos.

A imunidade mediada por células, que é a imunidade mediada por células T, é tecnicamente mais difícil de avaliar do que a imunidade humoral. Isso, principalmente, porque as células T não secretam um produto que se liga a antígenos, e não há um ensaio de ligação simples para suas respostas antígeno-específicas. A atividade das células T pode ser dividida em uma fase de indução, na qual as células T são ativadas para dividir e diferenciar, e uma fase efetora, na qual sua função é expressa. As duas fases requerem a interação da célula T com outras células e que ela reconheça um antígeno específico, apresentado na forma de complexos peptídeo:MHC, na superfície da célula com a qual ela está interagindo. Na fase de indução, a interação deve ser com uma célula apresentadora de antígeno capaz de liberar sinais coestimuladores, e na fase efetora, a natureza da célula-alvo depende do tipo de célula efetora que foi ativada. Frequentemente, a presença de células T que responderam a um antígeno específico é detectada por sua subsequente proliferação *in vitro* quando reexposta ao mesmo antígeno (ver Seção A-31).

A proliferação de células T indica somente que as células são capazes de reconhecer aquele antígeno que a ativou previamente, mas não revela sua função efetora. A função efetora da célula T é avaliada pelo seu efeito em células-alvo apropriadas. Ensaio para células T CD8 citotóxicas (ver Seção A-33) e para células T CD4 produtoras de citocinas (ver Seções A-26, A-27 e A-34) são usados para caracterizar a resposta imune. A imunidade mediada por células aos agentes infecciosos pode também ser testada por testes cutâneos com extratos do patógeno, como no teste da tuberculina (ver Seção A-36). Esses testes fornecem informações sobre a exposição do paciente à doença e também sobre sua capacidade em organizar uma resposta imune adaptativa contra ela.

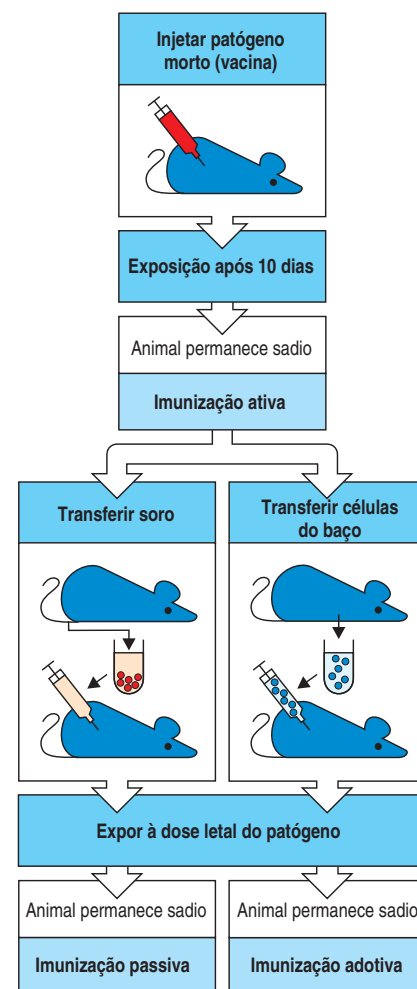


Figura A.42 A imunidade pode ser transferida por anticorpos ou por linfócitos. A vacinação eficaz leva a um estado de proteção duradoura contra o agente específico da imunização. Se essa proteção imune pode ser transferida para um receptor normal da mesma espécie (genética), através do soro de um doador imune, então a imunidade é mediada por anticorpos. Essa imunidade é chamada de imunidade humoral, e o processo é chamado de imunização passiva. Caso a imunidade só possa ser transferida pela infusão de células linfoides do doador imune para um indivíduo normal da mesma espécie (genética), então é chamada de imunidade mediada por células. O processo de transferência é chamado de transferência adotiva ou imunização adotiva. A imunidade passiva é de curta duração, pois os anticorpos são, por fim, catabolizados, mas a imunidade por transferência adotiva é mediada por células imunes, que podem sobreviver e permitir uma imunidade de longa duração.

Pacientes com imunodeficiência (Capítulo 12) são, em geral, diagnosticados clinicamente por uma história de infecções recorrentes. Para determinar a competência do sistema imune desses pacientes, é realizada uma bateria de testes (ver Apêndice V), os quais indicarão com grande precisão a natureza do defeito até a identificação do elemento isolado. A presença de vários tipos celulares no sangue é determinada por um hemograma de rotina, frequentemente seguido de uma análise das subpopulações de linfócitos por FACS (Seção A-22), e pela avaliação das imunoglobulinas no soro. Deve-se testar a competência fagocítica de leucócitos polimorfonucleares recentemente isolados e monócitos. A eficiência do sistema do complemento (Capítulos 2 e 9) é determinada pela verificação da diluição de soro necessária à lise de 50% das hemácias cobertas de anticorpos (isso é denominado CH_{50}).

Em geral, se esses testes revelam um defeito em um dos compartimentos da função imune, serão necessários testes mais especializados para determinar a exata natureza do defeito. Testes de função dos linfócitos são quase sempre úteis, iniciando pela capacidade de mitógenos policlonais de induzir proliferação de células T e secreção de imunoglobulinas por células B em cultura de tecidos (ver Seção A-31). Esses testes podem eventualmente acusar o defeito celular na imunodeficiência.

Em pacientes com doenças autoimunes (Capítulo 14), os mesmos parâmetros são analisados para determinar se existe alguma anormalidade grosseira no sistema imune. Entretanto, a maioria dos pacientes com essas doenças apresenta poucas anormalidades na função imune geral. Para determinar se um paciente está produzindo anticorpos contra seus próprios antígenos celulares, o teste mais informativo é reagir seu soro com secções de tecido, que serão, então, examinadas, por imunofluorescência direta usando imunoglobulina anti-humana marcada com corantes fluorescentes (ver Seção A-14). A maioria das doenças autoimunes está associada à produção de padrões característicos de autoanticorpos dirigidos contra os próprios tecidos. Esses padrões auxiliam no diagnóstico da doença e ajudam a distinguir a autoimunidade da inflamação de tecidos pela ação de agentes infecciosos.

É também possível investigar alergias pela administração de possíveis alérgenos por vias que não a intradérmica. Alérgenos podem ser administrados por inalação para testar a resposta alérgica asmática (ver Figura 13.14), o que é feito principalmente com propósitos experimentais em estudos do mecanismo e tratamento da asma. Igualmente, alérgenos alimentares podem ser ingeridos. A administração de alérgenos é potencialmente perigosa devido ao risco de anafilaxia e deve ser realizada somente por investigadores experientes e bem treinados com todos as facilidades disponíveis para ressuscitação.

A-41 Reação de Arthus

Esse é um método experimental, usando modelos animais, para estudar a formação de complexos imunes nos tecidos e como esses complexos causam inflamação (ver Seção 13-8). A reação original descrita por Maurice Arthus foi induzida por injeções repetidas de soro equino em coelhos. Inicialmente, a injeção subcutânea do soro equino em coelho não induziu reação, mas nas injeções seguintes, após a produção de anticorpos contra as proteínas do soro equino, ocorreu uma reação inflamatória no local da injeção após algumas horas, caracterizada pela presença de edema, hemorragia, infiltração neutrofílica, que progride para a necrose do tecido. A maioria dos investigadores atualmente usa o modelo passivo da reação de Arthus, na qual o anticorpo é infundido sistemicamente, e o antígeno é administrado localmente (reação de Arthus passiva), ou o antígeno é administrado sistemicamente, e o anticorpo é injetado localmente (reação de Arthus passiva reversa).

Manipulação do sistema imune

A-42 Transferência adotiva de linfócitos

A radiação ionizante dos raios X ou raios gama mata as células linfoides em doses que preservam os outros tecidos do organismo. Isso permite eliminar a função imune no animal receptor antes de se tentar restaurar a função imune pela transferência adotiva. Ela permite também que os efeitos das células transferidas adotivas sejam estudados na ausência de outras células linfoides. James Gowans originalmente usou essa técnica para comprovar o papel dos linfócitos na resposta imune. Ele mostrou que toda a resposta imune ativa poderia ser transferida para receptores irradiados pelos pequenos linfócitos dos doadores imunizados. Essa técnica pode ser refinada pela transferência de certas subpopulações de linfócitos, como células B, células T CD4, e assim por diante. Mesmo as linhagens de células T clonadas foram testadas em sua capacidade de transferir a função imune e se mostraram capazes de conferir imunidade adotiva aos seus antígenos específicos. Tais estudos de transferência adotiva são fundamentais na investigação do sistema imune intacto, pois podem ser realizados rapidamente, de forma simples e em qualquer linhagem de camundongos.

A-43 Transferência de células-tronco hematopoiéticas

Altas doses de radiação eliminam todas as células da linhagem hematopoiética, permitindo a troca de todo o sistema hematopoiético, incluindo os linfócitos, pela transfusão de células de medula óssea do doador ou células-tronco hematopoiéticas purificadas de outro animal. Os animais resultantes são chamados **quimeras por irradiação de medula óssea**, da palavra grega *chimera*, um animal da mitologia que tinha a cabeça de leão, o rabo de uma serpente e o corpo de uma cabra. Essa técnica é usada para examinar o desenvolvimento dos linfócitos, em vez de suas funções efectoras, e tem sido particularmente importante no estudo do desenvolvimento de células T. Essencialmente, a mesma técnica é usada em humanos para repor a medula óssea quando esta falha, como na anemia aplástica ou após acidentes nucleares, ou ainda para erradicar a medula óssea e substituí-la por outra normal, como no tratamento de alguns tipos de câncer. No homem, a medula óssea é a principal fonte de células-tronco hematopoiéticas, mas frequentemente elas têm sido obtidas do sangue periférico após o doador ter sido tratado com fatores de crescimento hematopoiético, como GM-CSF ou de cordão umbilical, que é rico em células-tronco.

A-44 Depleção *in vivo* de células T

A importância da função das células T *in vivo* pode ser verificada em camundongos que não possuem células T próprias. Nessas condições, o efeito da falta de células T pode ser estudado, e pode-se repor seletivamente subpopulações de células T para analisar suas funções específicas. Os linfócitos T são originados no timo. A **timectomia** neonatal – remoção cirúrgica do timo ao nascimento – impede que ocorra o desenvolvimento de células T, pois a exportação da maioria das células T maduras no camundongo ocorre apenas após o nascimento. Uma outra forma de proceder é remover o timo em camundongos adultos, irradiá-los e reconstituí-los com medula óssea. Esses animais irão desenvolver todos os tipos celulares da linhagem hematopoiética, exceto células T maduras.

A mutação recessiva *nude* em camundongos é causada por uma mutação no gene para a transcrição do fator Wnt, e em animais homozigotos causa ausência de pelos e do timo. Consequentemente, esses animais não desenvolvem células T a par-

tir dos progenitores da medula óssea. Enxertando camundongos timectomizados ou animais *nude/nude* com elementos epiteliais do timo, depletados de linfócitos, permite-se que os receptores dos enxertos desenvolvam células T maduras normais. Esse procedimento permite que o papel do estroma tímico não-linfoide seja estudado, sendo crucial para determinar o papel das células estromais do timo no desenvolvimento das células T (ver Capítulo 7).

A-45 Depleção de células B *in vivo*

Não existe um local único para o desenvolvimento de células B em camundongos, de forma que técnicas como a timectomia não podem ser aplicadas no estudo das funções e do desenvolvimento das células B em roedores. Entretanto, a **bursectomia**, remoção cirúrgica da bolsa (bursa) de Fabricius em aves, inibe o desenvolvimento de células B nessas espécies. Foi o efeito da timectomia *versus* o da bursectomia que levou ao nome de células T, linfócitos derivados do timo e células B, linfócitos derivados da bolsa. Não existe nenhuma mutação espontânea conhecida (análoga à mutação *nude*) em camundongos que produza animais com células T, mas sem células B. Entretanto, tais mutações existem em humanos, levando a uma falha em produzir respostas imunes humorais ou anticorpos. As doenças produzidas por essas mutações são chamadas de agamaglobulinemias, por terem sido originariamente detectadas pela ausência de gamaglobulinas. As bases genéticas para uma das formas dessa doença em humanos foi recentemente estabelecida (Capítulo 12), e algumas de suas características podem ser reproduzidas em camundongo por inativações dirigidas ao gene correspondente (ver Seção A-47). Várias mutações diferentes em regiões críticas dos genes das imunoglobulinas têm sido produzidas por inativações dirigidas (*gene targeting*), originando camundongos desprovidos de células B.

A-46 Camundongos transgênicos

A função dos genes tem sido tradicionalmente estudada pela observação dos efeitos de mutações espontâneas em organismos completos e, mais recentemente, pela análise dos efeitos de mutações dirigidas em células em cultura. As técnicas de clonagem gênica e mutagênese *in vitro* tornaram possível a produção de mutações específicas em animais como um todo. Camundongos com cópias extras ou cópias alteradas de um gene no seu genoma podem ser criados por **transgênese**, hoje um procedimento bem-estabelecido. Para produzir **camundongos transgênicos**, um gene clonado é introduzido no genoma do camundongo por microinjeção no pró-núcleo masculino de um óvulo fertilizado, que será, então, implantado no útero de uma fêmea de camundongo pseudográvida. Em alguns dos embriões, o DNA injetado agrega-se aleatoriamente ao genoma, originando um camundongo que possui um elemento genético extra, com estrutura conhecida, o transgene (Figura A.43).

O transgene a ser estudado em detalhes precisa ser introduzido em um genoma estável e bem-caracterizado. Entretanto, é difícil preparar embriões transgênicos em linhagens endocruzadas de camundongos, e os camundongos transgênicos são, rotineiramente, preparados em embriões F_2 (isto é, o embrião formado após

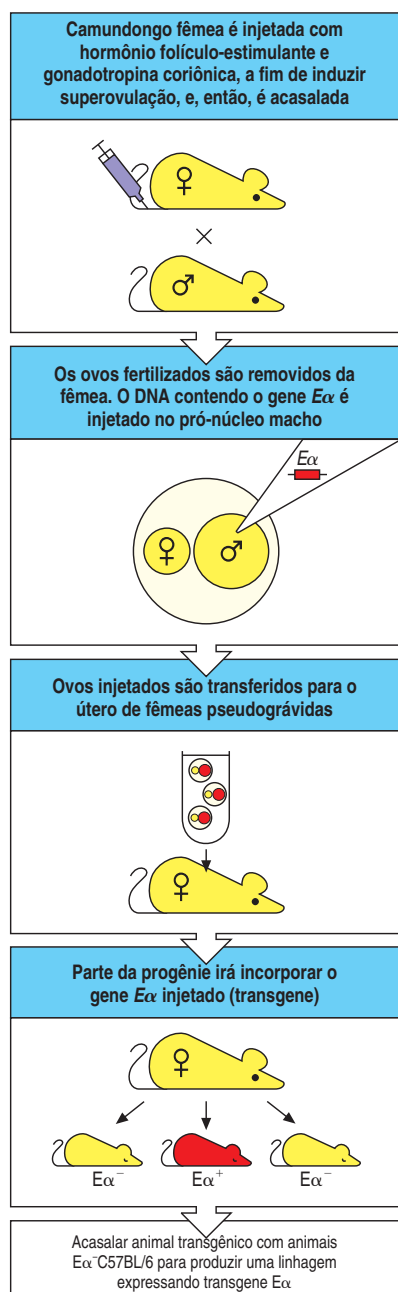


Figura A.43 A função e a expressão dos genes podem ser estudadas *in vivo* utilizando-se camundongos transgênicos. Purifica-se o DNA que codifica um gene de interesse, no caso a proteína $E\alpha$ do MHC de classe II de camundongo, que é microinjetado no pró-núcleo masculino de ovos fertilizados. Os ovos são implantados em fêmeas de camundongo pseudográvidas. A prole resultante é testada quanto à

presença do transgene em suas células, e os animais positivos são utilizados como matrizes que transmitem o transgene para seus descendentes, estabelecendo uma linhagem de camundongos transgênicos, portadores de um ou mais genes extras. A função do gene $E\alpha$, aqui usado, é testada pelo cruzamento do transgene em camundongos C57BL/6, que carregam uma mutação inativante do gene $E\alpha$ endógeno.

o cruzamento de dois animais F_1). O transgene deve, então, ser cruzado com um de genoma bem-caracterizado. Isso requer 10 gerações de retrocruzamento com uma linhagem endocruzada para assegurar que o transgene integrado seja em grande parte (> 99%) livre dos genes heterogêneos da matriz da linhagem de camundongo transgênico (Figura A.44).

Essa técnica permite estudar o impacto de genes recém-descobertos no desenvolvimento, identificar regiões reguladoras indispensáveis para que um gene tenha sua expressão tecido-específica normal, determinando os efeitos de sua superexpressão ou expressão em tecidos não-apropriados, e ainda descobrir o impacto de mutações na função do gene. Os camundongos transgênicos têm sido especialmente úteis no estudo do papel dos receptores de células T e B no desenvolvimento dos linfócitos, como descrito no Capítulo 7.

A-47 Nocaute gênico por rompimento direcionado

Em muitos casos, a função de um gene em particular só pode ser completamente estudada se pudermos obter um animal mutante que não expresse o gene de interesse. Embora os genes tenham sido descobertos pela identificação de fenótipos mutantes, atualmente é muito mais comum que se descubra e isole o gene normal e depois se determine sua função substituindo-o, *in vivo*, por uma cópia inativa. Esse procedimento é conhecido como **nocaute gênico** e se tornou possível graças a dois recentes desenvolvimentos: uma estratégia poderosa de seleção por mutação dirigida e recombinação homóloga e o desenvolvimento de linhagens de crescimento contínuo de **células-tronco embrionárias** ou **células ES** (*embryonic stem cells*). Essas são células embrionárias que, ao serem implantadas em um blastocisto, podem dar origem a todas as linhagens celulares em um camundongo quimérico.

A técnica de **direcionamento ao gene-alvo** (*gene targeting*) fundamenta-se no fenômeno conhecido como **recombinação homóloga** (Figura A.46). Cópias clonadas do gene-alvo são modificadas para se tornarem não-funcionais e, então, serem introduzidas nas células ES, onde irão se recombinar com o gene homólogo no genoma da célula, substituindo o gene normal por uma cópia inativa. A recombinação homóloga é um fenômeno raro em células de mamíferos, sendo necessária uma poderosa estratégia de seleção para detectar aquelas células nas quais ocorreu a recombinação. Na maioria das vezes, o gene ou o segmento de DNA introduzido tem sua sequência rompida pela inserção de um gene de resistência a antibióticos, como o da resistência à neomicina. Se esse novo gene sofre recombinação homóloga com a cópia endógena do gene, o gene endógeno será rompido, mas o gene com resistência ao antibiótico continua funcional. Isso permite que as células que incorporaram o gene possam ser selecionadas em cultura para resistência a um fármaco similar à neomicina, chamado de G418. Entretanto, a resistência ao antibiótico, por si só, demonstra apenas que a célula captou e incorporou o gene de resistência à neomicina. Para poder selecionar aquelas células em que a recombinação homóloga ocorreu, coloca-se no final do segmento de DNA o gene da timidina quinase do

Figura A.44 A criação de linhagens de camundongos transgênicos coisogênicos ou congênicos. Linhagens de camundongos transgênicos são rotineiramente feitas em camundongos F_2 . Para produzir camundongos em uma origem consanguínea, o transgene é retrocruzado progressivamente em uma linhagem-padrão, em geral C57BL/6 (B6). A presença do transgene é rastreada por PCR em DNA genômico extraído da cauda de camundongos jovens. Após 10 gerações de retrocruzamento, os camundongos são >

99% geneticamente idênticos, de modo que qualquer diferença observada entre os animais é provavelmente relacionada ao próprio transgene. A mesma técnica pode ser usada para a criação de um gene nocaute em uma linhagem-padrão de camundongos, sendo que a maioria dos gene nocaute são feitos na linhagem 129 de camundongos (ver Figura A.46). Os camundongos são, então, inter cruzados, e os camundongos nocaute homozigóticos detectados pela ausência de uma cópia intacta do gene de interesse (verificado por PCR).

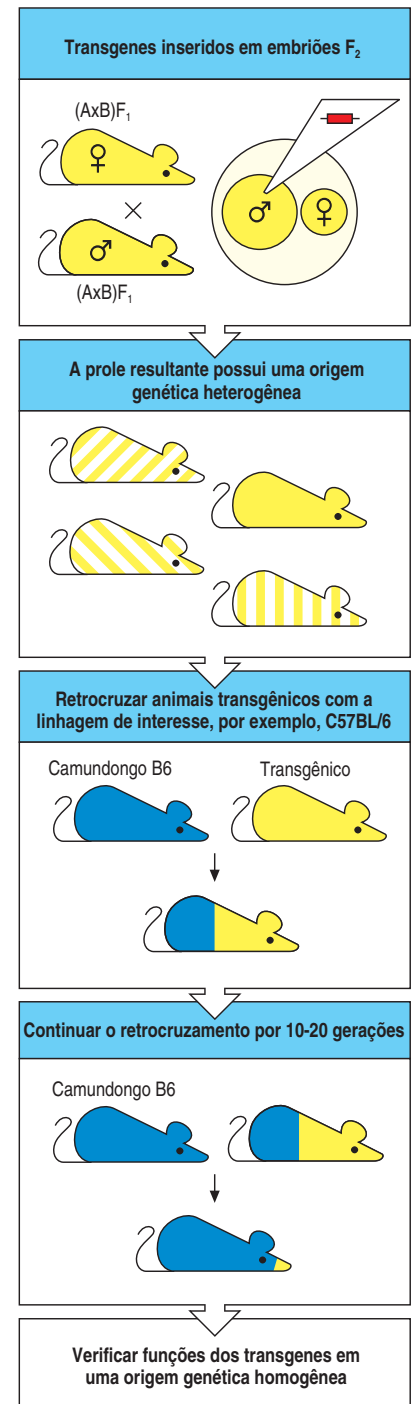
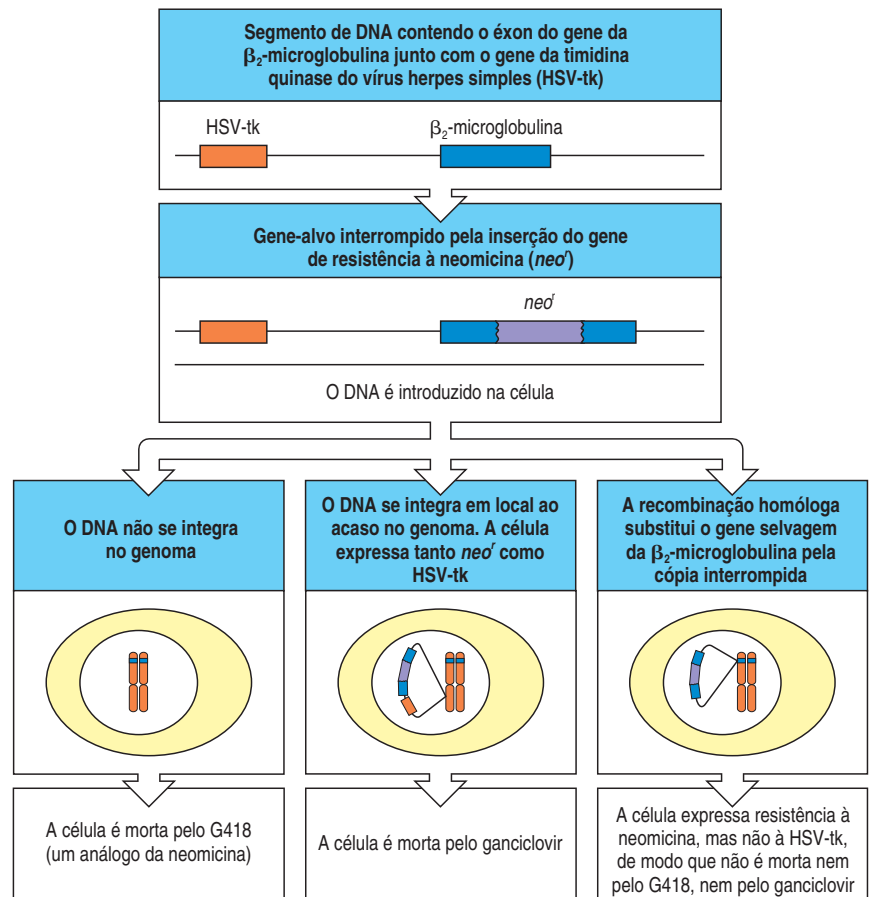


Figura A.45 A deleção de genes específicos pode ser obtida por recombinação homóloga.

Quando se introduzem segmentos de DNA em células, eles podem se integrar no DNA celular de duas maneiras diferentes. Se esses segmentos se inserirem ao acaso em locais de quebras do DNA, o segmento completo é geralmente integrado, muitas vezes em várias cópias. No entanto, o DNA extracromossômico também pode sofrer recombinação homóloga com a cópia celular do gene, caso em que somente a região homóloga central é incorporada no DNA celular. Inserindo-se um gene marcador selecionável, tal como o da resistência à neomicina (*neo^r*) na região codificadora de um gene, não se impede a recombinação homóloga e se atinge dois objetivos: primeiro, a inserção protege qualquer célula que tenha integrado o DNA contra o antibiótico G418, semelhante à neomicina; segundo, quando o gene se recombina com o DNA celular homólogo, o gene *neo^r* rompe a sequência codificadora do gene celular modificado. Os recombinantes homólogos podem ser discriminados das inserções ao acaso se o gene da timidina quinase do vírus do herpes simples (HSV-tk) for colocado em uma ou em ambas as extremidades do segmento do DNA, que é capaz de visar o gene celular. Nas integrações ao acaso, o HSV-tk é retido e torna a célula sensível ao agente antiviral, o ganciclovir. Entretanto, como o HSV-tk não é homólogo ao DNA-alvo, esse se perde dos recombinantes homólogos. Assim, as células que sofreram recombinação homóloga são singularmente neomicina e ganciclovir resistentes, sobrevivendo na mistura dos dois fármacos. A presença do gene rompido deve ser confirmada pelo método de *Southern blotting* ou pela reação em cadeia da polimerase (PCR), utilizando-se *primers* no gene *neo^r* e no DNA celular fora da região usada por clonagem. Empregando-se dois diferentes genes de resistência, pode-se desintegrar as duas cópias celulares de um gene, produzindo um mutante por deleção (não apresentado).



vírus herpes simples (HSV-tk). Células que incorporam DNA aleatoriamente, em geral, retêm o fragmento de DNA inteiro, incluindo o HSV-tk, ao passo que a recombinação homóloga entre o inserto de DNA e o DNA celular (o resultado desejado) envolve a troca de sequências de DNA homólogas, de forma que os genes HSV-tk não-homólogos no final do inserto de DNA são eliminados. As células portadoras do HSV-tk são mortas pelo fármaco antiviral ganciclovir; dessa maneira, as células com a recombinação homóloga têm a característica especial de serem resistentes tanto à neomicina como ao ganciclovir e, assim, poderem ser selecionadas de forma eficaz quando esses fármacos são adicionados ao meio de cultura (Figura A.45).

Essa técnica pode ser usada para produzir células mutantes homozigotas nas quais os efeitos do nocaute de um gene específico possam ser analisados. Células diploides, nas quais ambas as cópias de um gene tenham sido mutadas por recombinação homóloga, podem ser selecionadas após transfecção com uma mistura de construções nas quais os genes-alvo tenham sido rompidos por um dos genes de resistência a antibióticos diferentes. Tendo-se obtido uma célula mutante com um defeito funcional, esse pode ser definitivamente atribuído ao gene mutado se o fenótipo mutante puder ser revertido com uma cópia do gene normal transfectado para a célula mutante. A restauração da função significa que o defeito no gene mutante foi complementado pelo gene normal funcional. Essa técnica é muito poderosa, pois permite que o gene que está sendo transferido seja mutado de forma muito precisa para poder determinar quais partes da proteína codificada são necessárias a sua função.

Para fazer o nocaute de um gene *in vivo*, é necessário romper apenas uma cópia do gene celular de uma célula ES. As células ES portadoras do gene mu-

tante são produzidas por mutação dirigida (como na Figura A.45) e injetadas em um blastocisto que será reimplantado no útero. As células portadoras do gene modificado são incorporadas no embrião em desenvolvimento e contribuem para a formação de todos os tecidos do animal quimérico resultante, incluindo as células da linhagem germinal. O gene mutado pode, então, ser transmitido a alguns animais da prole da quimera original, e o cruzamento do gene mutante até a homozigose produz camundongos totalmente desprovidos da expressão daquele produto gênico particular (Figura A.46). Assim, pode-se estudar os efeitos da ausência da função do gene. Além disso, as porções do gene essenciais para sua função podem ser identificadas ao se determinar se a função pode ser restaurada pela reintrodução de diferentes cópias mutadas do gene de volta ao genoma por transgênese. A manipulação do genoma do camundongo por nocaute gênico e transgênese está revolucionando nosso entendimento do papel de genes individuais no desenvolvimento e nas funções dos linfócitos.

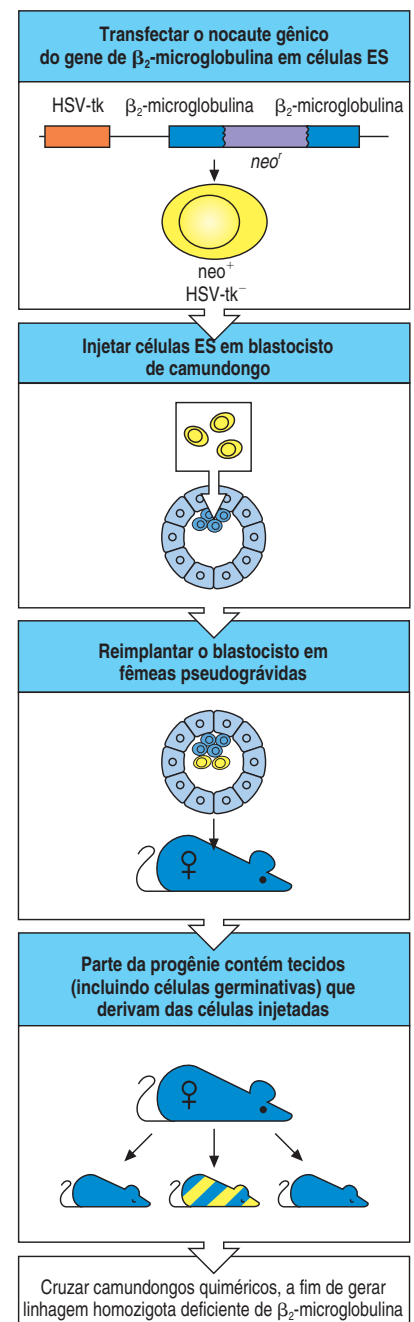
Como as células ES mais frequentemente usadas são originadas de uma linhagem de camundongos pouco caracterizada, conhecida como linhagem 129, a análise da função de um nocaute gênico, em geral, requer retrocruzamentos exaustivos com outra linhagem, tal como nos camundongos transgênicos (Figura A.44). É possível acompanhar a presença de uma cópia do gene mutante pela presença do gene *neo^r*. Após um número suficiente de retrocruzamentos, os camundongos são intercruzados para produzir mutantes com uma mesma constituição genética estável.

Um problema com a técnica de nocaute gênico surge quando a função do gene é essencial à sobrevivência do animal. Nesses casos, o gene é chamado de **gene recessivo letal**, não sendo possível obter animais homozigotos. Entretanto, podemos analisar a função de um gene recessivo letal em células linfoides pela construção de quimeras com camundongos que são deficientes em células B e T. Células ES, com mutações de perda de função homozigotas letais, são injetadas em blastocistos de camundongos desprovidos da capacidade de rearranjar seus genes de receptores de antígenos devido a uma mutação nos genes de ativação da recombinase (camundongos nocaute *RAG*). Quando esses embriões quiméricos se desenvolvem, as células *RAG*-deficientes podem compensar qualquer falha no desenvolvimento resultante do nocaute gênico nas células ES em todas as células, com exceção das células da linhagem linfóide. Contudo que as células ES mutadas possam diferenciar-se em progenitoras hematopoiéticas na medula óssea, os embriões sobreviverão, e todos os linfócitos no camundongo quimérico resultante terão sido originados dessas células ES mutantes (Figura A.47).

Uma segunda técnica bastante poderosa obtém a deleção de genes tecido-específicos ou de genes que regulam o desenvolvimento pelo emprego das

Figura A.46 O nocaute gênico em células-tronco embrionárias (células ES) possibilita a produção de camundongos mutantes. Genes específicos podem ser deletados usando-se recombinação homóloga em cultura de células-tronco embrionárias. A técnica de recombinação homóloga é desenvolvida tal como se descreve na Figura A.45. Neste exemplo, o gene para β_2 -microglobulina nas células ES é rompido por recombinação homóloga. Apenas uma única cópia do gene deve ser rompida. As células ES mutantes nas quais ocorreu a recombinação homóloga são injetadas em blastocistos de camundongo. Se as células ES mutantes originarem células germinativas nos camundongos quiméricos resultantes (ilustrado na figura como camundongos listrados), então o

gene mutante pode ser transferido para sua progênie. Reproduzindo o gene mutante em homozigose, gera-se um fenótipo mutante. Esses camundongos mutantes são da linhagem 129, pois normalmente os nocautes gênicos são produzidos em células ES derivadas dessa linhagem. Nesse caso, os camundongos mutantes homozigotos não possuem moléculas do MHC de classe I em suas células, considerando-se que essas moléculas devem ligar-se às β_2 -microglobulinas para sua expressão de superfície. Os animais deficientes de β_2 -microglobulina podem ser, então, acasalados com camundongos transgênicos, em busca de mutantes mais refinados do gene deletado, o que permite testar o efeito *in vivo* desses mutantes.



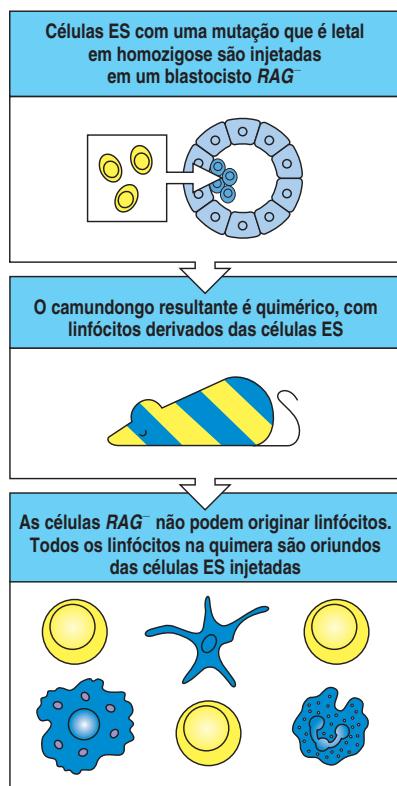


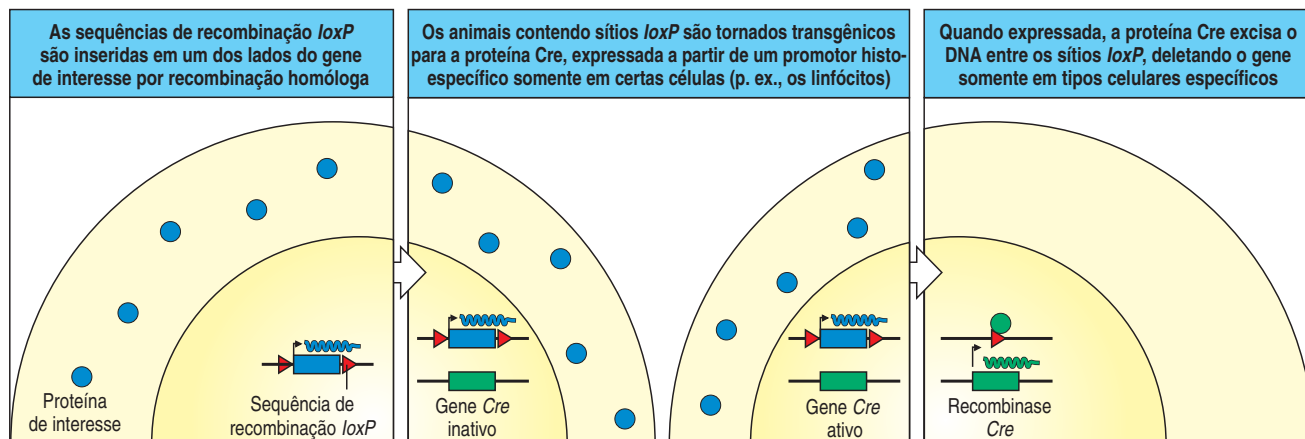
Figura A.47 O papel dos genes letais recessivos na função linfocitária pode ser estudado pelo uso de camundongos quiméricos *RAG*-deficientes. Células-tronco embrionárias (ES), portadoras de mutação letal, são inoculadas em um blastocisto *RAG*-deficiente (quadro superior). As células *RAG*-deficientes podem dar origem a todos os tecidos de um camundongo normal, com exceção dos linfócitos, podendo, assim, compensar qualquer deficiência no

potencial desenvolvimento das células ES mutantes (quadro central). Se as células ES mutantes forem capazes de se diferenciar em células-tronco hematopoiéticas, ou seja, se a função genética deletada não for essencial para essa via de desenvolvimento, todos os linfócitos do animal quimérico serão derivados das células ES (quadro inferior), já que os camundongos *RAG*-deficientes não podem produzir seus próprios linfócitos por si mesmos.

seqüências de DNA e enzimas utilizadas pelo bacteriófago P1 para se autoexcisar do genoma da célula hospedeira. O DNA integrado do bacteriófago P1 é flanqueado por seqüências de sinal de recombinação chamadas de sítios *loxP*. Uma recombinase, Cre, reconhece esses sítios, corta o DNA e junta as duas extremidades, excluindo o DNA sob a forma de um círculo. Esse mecanismo pode ser adaptado para permitir a deleção de genes específicos em um animal transgênico apenas em certos tecidos ou em determinadas fases do desenvolvimento. Primeiro, sítios *loxP* flanqueando um gene ou mesmo um único éxon são introduzidos por recombinação homóloga (Figura A.48). Em geral, a introdução dessas seqüências no DNA flanqueador ou intrônico não prejudica a função normal do gene. Pode-se, então, cruzar camundongos contendo esses genes mutantes *loxP* com camundongos transgênicos para a recombinase Cre, sob o controle de um promotor tecido-específico ou induzível. Quando a recombinase Cre está ativa, quando no tecido apropriado ou quando induzida, ela excisa o DNA entre os sítios *loxP* inseridos, inativando o gene ou o éxon. Dessa forma, por exemplo, com o uso de um promotor específico de célula T para orientar a expressão da recombinase Cre específica para células T, um gene pode ser deletado apenas nas células T, enquanto permanece funcional em todas as outras células do animal. Essa é uma técnica genética extremamente poderosa que ainda está em seu início e certamente trará avanços importantes no futuro.

Figura A.48 O sistema de recombinação do bacteriófago P1 pode ser usado para eliminar genes de linhagens celulares particulares. A proteína Cre do bacteriófago P1 pode excisar o DNA ligado pelas seqüências do sinal de recombinação, chamadas de seqüências *loxP*. Tais seqüências podem ser introduzidas em qualquer uma das extremidades de um gene por recombinação homóloga (quadro à esquerda). Os animais portadores de genes *loxP*-flanqueados também podem ser tornados transgênicos para o gene da proteína Cre, que é colocado sob o controle de um promotor histoespecífico, de modo que ele é apenas expresso em certas células ou em determinados períodos durante o

desenvolvimento (quadro central). Nas células em que se expressa a proteína Cre, essa reconhece as seqüências *loxP* e excisa o DNA entre elas (quadro à direita). Assim, genes individuais podem ser deletados apenas em certos tipos celulares ou somente em determinados períodos. Dessa maneira, genes essenciais ao desenvolvimento normal de um camundongo podem ser analisados quanto a sua função no animal desenvolvido e/ou em certos tipos celulares específicos. Os genes são mostrados como caixas, o RNA, como ziguezague, e as proteínas, como bolas coloridas.



Apêndices

II-V

Apêndice II. Antígenos CD

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD1a,b,c,d	Timócitos corticais, células de Langerhans, células dendríticas, células B (CD1c), epitélio intestinal, músculo liso, vasos sanguíneos (CD1d)	43-49	Molécula semelhante à MHC de classe I associada à β_2 -microglobulina. Tem papel especializado na apresentação de antígenos lipídicos		Imunoglobulina
CD2	Células T, timócitos, células NK	45-58	Molécula de adesão, ligando CD58 (LFA-3). Liga ao Lck intracelular e ativa células T	T11, LFA-2	Imunoglobulina
CD3	Timócitos, células T	γ :25-28 δ :20 ϵ :20	Associado ao receptor de antígeno de célula T (TCR). Exigido para expressão na superfície celular e para transdução de sinal pelo TCR	T3	Imunoglobulina
CD4	Subgrupos de timócitos, células T T_H1 e T_H2 (cerca de dois terços das células T periféricas), monócitos, macrófagos	55	Correceptor para moléculas do MHC de classe II. Liga Lck na face citoplasmática da membrana. Receptor para gp 120 de HIV-1 e HIV-2	T4, L3T4	Imunoglobulina
CD5	Timócitos, células T, subgrupo de células B	67		T1, Ly1	Receptor de varredura
CD6	Timócitos, células T, células B de leucemia linfática crônica	100-130	Liga-se ao CD166	T12	Receptor de varredura
CD7	Células hematopoiéticas pluripotenciais, timócitos, células T	40	Desconhecidas. Marcador para leucemia linfática aguda de célula T e de leucemia de célula-tronco pluripotencial. O domínio citoplasmático liga-se às quinases PI-3.		Imunoglobulina
CD8	Subgrupos de timócitos, células T citotóxicas (cerca de um terço de células T periféricas)	α :32-34 β : 32-34	Correceptor para MHC de classe I. Liga Lck na face citoplasmática da membrana	T8, Lyt2, 3	Imunoglobulina
CD9	Células pré-B, monócitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, células T ativadas, células nervosas periféricas e cerebrais, músculo vascular liso	24	Medeia agregação de plaquetas e ativação via $Fc\gamma RIIa$ e pode ter função na migração celular.		Proteína de quatro domínios, também chamada transmembrana 4 (TM4)
CD10	Precusores de células T e B, células do estroma da medula óssea	100	Zinco metaloproteínase, marcador para leucemia linfática aguda de células pré-B (ALL)	Endopeptidase neutra, antígeno de leucemia linfocítica aguda comum (CALLA)	
CD11a	Linfócitos, granulócitos, monócitos e macrófagos	180	Subunidade αL da integrina LFA-1 (associada a CD18); liga-se a CD54 (ICAM-1), CD102, (ICAM-2), e CD50 (ICAM-3)	LFA-1	Integrina α
CD11 b	Células mieloides e NK	170	Subunidade αM da integrina CR3 (associada a CD18); liga CD54, componente iC3b do complemento e proteínas de matriz extracelular	Mac-1	Integrina α
CD11c	Células mieloides	150	Subunidade αX da integrina CR4 (associada a CD18); liga fibrinogênio	CR4, p150, 95	Integrina α
CD11d	Leucócitos	125	Subunidade αD da integrina, associada a CD18; liga-se ao CD50		Integrina α

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CDw12	Monócitos, granulócitos, plaquetas	90-120	Desconhecidas		
CD13	Células mielomonocíticas	150-170	Zinco metaloproteinase	Aminopeptidase N	
CD14	Células mielomonocíticas	53-55	Receptor para complexo de lipopolissacarídeo e proteína ligadora de lipopolissacarídeo (LBP)		
CD15	Neutrófilos, eosinófilos, monócitos		Trissacarídeo terminal, expresso em glicolídeos e muitas glicoproteínas de superfície.	Lewis ^x (Le ^x)	
CD15s	Leucócitos, endotélio		Ligante para CD62E, P	Sialil-Lewis ^x (sLe ^x)	Poli-N-acetil lactosamina
CD15u			CD15 sulfatado		Estruturas de carboidratos
CD16	Neutrófilos, células NK, macrófagos	50-80	Componente de baixa afinidade do receptor Fc, FcγRIII, medeia a fagocitose e a citotoxicidade celular dependente de anticorpo	FcγRIII	Imunoglobulina
CDw17	Neutrófilos, monócitos, plaquetas		Lactosil ceramida, um glicosíngolípido de superfície celular		
CD18	Leucócitos	95	Subunidade β2 de integrina, associa a CD11a, b, c e d.		Integrina β
CD19	Células B	95	Forma complexo com CD21 (CR2) e CD81 (TAPA-1); correceptor para células B. O domínio citoplasmático liga-se às tirosina quinases citoplasmáticas e às PT3-quinases		Imunoglobulina
CD20	Células B	33-37	Oligômeros de CD20 podem formar canais de Ca ²⁺ . Possível papel na regulação da ativação de células B		Contém 4 segmentos transmembrana
CD21	Células B maduras, células dendríticas foliculares	145	Receptor para o componente C3d do complemento, vírus Epstein-Barr. Com CD19 e CD81, CD21 forma um correceptor para células B	CR2	Proteína de controle do complemento (CCP)
CD22	Células B maduras	α: 130 β: 140	Liga-se a sialoconjugados	BL-CAM	Imunoglobulina
CD23	Células B maduras, macrófagos ativados, eosinófilos, células dendríticas foliculares, plaquetas	45	Receptor de baixa afinidade para IgE, regula a síntese de IgE; ligante para o correceptor CD19:CD21:CD81	FcεRII	Lectina tipo C
CD24	Células B, granulócitos	35-45	Desconhecidas	Possível homólogo humano do antígeno termo-estável de camundongo (HSA)	
CD25	Células T ativadas, células B e monócitos	55	Cadeia α do receptor de IL-2	Tac	CCP
CD26	Células T e B ativadas, macrófagos	110	Exopeptidase, cliva a porção N-terminal dos dipeptídeos X-Pro ou X-Ala dos polipeptídeos	Dipeptidil peptidase IV	Glicoproteína de membrana do tipo II
CD27	Timócitos medulares, células T, células NK, algumas células B	55	Liga-se ao CD70 e pode atuar como coestimulador para células B e T		Receptor TNF
CD28	Subgrupos de células T, células B ativadas	44	Ativação de células T virgens, receptor para sinal coestimulador (sinal 2), liga CD80 (B7.1) e CD86 (B7.2)	Tp44	Imunoglobulina e CD86 (B7.2)
CD29	Leucócitos	130	Subunidade da integrina β1, associa-se à integrina CD49a na integrina VLA-1		Integrina β
CD30	Células T, B e NK ativadas, monócitos	120	Liga CD30L (CD153), a ligação cruzada do CD30 aumenta a proliferação de células B e T	Ki-1	Receptor TNF

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD31	Monócitos, plaquetas, granulócitos, subpopulação de células T, células endoteliais	130-140	Molécula de adesão, mediando tanto as interações leucócito-endotélio quanto endotélio-endotélio	PECAM-1	Imunoglobulina
CD32	Monócitos, granulócitos, células B, eosinófilos	40	Receptor Fc de baixa afinidade para imunoglobulinas agregadas: complexos imunes	FcγRII	Imunoglobulina
CD33	Células mieloides progenitoras, monócitos	67	Liga-se aos sialoconjugados		Imunoglobulina
CD34	Precursos hematopoiéticos, endotélio capilar	105-120	Ligante para CD62L (selectina-L).		Mucina
CD35	Eritrócitos, células B, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas foliculares	250	Receptor 1 de complemento, liga C3b e C4b, mediador de fagocitose	CR1	CCP
CD36	Plaquetas, monócitos, células endoteliais	88	Molécula de adesão de plaquetas envolvida no reconhecimento e na fagocitose de células apoptóticas	Plaqueta GPIV, GPIIb	
CD37	Células B e T maduras, células mieloides	40-52	Desconhecidas; pode estar envolvida na transdução de sinal. Forma complexos com CD53, CD81, CD82 e MHC de classe II		Transmembrana 4
CD38	Células T e B precoces, células T ativadas, células B do centro germinativo, plasmócitos	45	Glico-hidrolase NAD, aumenta a proliferação de células B	T10	
CD39	Células B ativadas, células NK ativadas, macrófagos, células dendríticas	78	Desconhecidas; pode mediar adesão de células B		
CD40	Células B, macrófagos, células dendríticas, células epiteliais basais	48	Liga-se ao CD154 (CD40L); receptor para o sinal coestimulador das células B, promove o crescimento, a diferenciação e a mudança de classe nas células B e produção de citocinas pelos macrófagos e células dendríticas		Receptor TNF
CD41	Plaquetas, megacariócitos	Dímero GPIIb: 125 GPIIbb: 22	Integrina αIIb, associa-se a CD61 para formar GPIIb, liga-se a fibrinogênio, fibronectina, fator de von Willebrand e trombospodina	GPIIb	Integrina α
CD42a, b, c, d	Plaquetas, megacariócitos	a 23 b 135, 23 c 22 d 85	Liga-se ao fator de von Willebrand, trombina; essencial para adesão de plaquetas em locais de lesão	a: GPIX b: GPIbα c: GPIbβ d: GPV	Repetições ricas em leucina
CD43	Leucócitos, exceto células B em repouso	Neutrófilos: 115-135 Células T: 95-115	Sua estrutura estendida tem aproximadamente 45 nm de comprimento e pode ser antiadesiva	Leucossialina, sialoporina	Mucina
CD44	Leucócitos, eritrócitos	80-95	Liga ácido hialurônico, medeia a adesão de leucócitos	Antígeno Hermes Pgp-1	Proteína de ligação
CD45	Todas as células hematopoiéticas	180-240 (isoformas múltiplas)	Tirosina fosfatase, aumenta sinalização pelo receptor de antígeno de células T e B, múltiplas isoformas resultam de processamentos alternativos (ver a seguir)	Antígeno leucocitário comum (LCA) T200, B220	Fibronectina do tipo III
CD45RO	Subgrupos de células T e de células B, monócitos, macrófagos	180	Isoforma de CD45, não contendo nenhum dos éxons A, B ou C		Fibronectina do tipo II
CD45RA	Células B, subgrupos de células T (células T virgens), monócitos	205-220	Isoformas de CD45, contendo o éxon A		Fibronectina do tipo II
CD45RB	Subgrupos de células T, células B, monócitos, macrófagos, granulócitos	190-220	Isoformas de CD45, contendo o éxon B	T200	Fibronectina do tipo II
CD46	Células nucleadas hematopoiéticas e não-hematopoiéticas	56/66 (variantes de processamento)	Proteína cofator de membrana liga-se a C3b e C4b para permitir sua degradação pelo Fator I	MCP	CCP

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD47	Todas as células	47-52	Molécula de adesão, receptor de trombospondina	IAP, MER6, OA3	Superfamília das imunoglobulinas
CD48	Leucócitos	40-47	Possível ligante para CD244	Blast-1	Imunoglobulina
CD49a	Células T ativadas, monócitos, células neuronais, músculo liso	200	Integrina $\alpha 1$ associa-se a CD29, liga colágeno, laminina-1	VLA-1	Integrina α
CD49b	Células B, monócitos, plaquetas, megacariócitos, neurônios, células epiteliais e endoteliais, osteoclastos	160	Integrina $\alpha 2$, associa-se a CD29, liga colágeno, laminina	VLA-2, GPIa plaquetária	Integrina α
CD49c	Células B, muitas células aderentes	125, 30	Integrina $\alpha 3$ associa-se a CD29, liga laminina-5, fibronectina, colágeno, entactina, invasina	VLA-3	Integrina α
CD49d	Ampla distribuição, incluindo células B, timócitos, monócitos, granulócitos, células dendríticas	150	Integrina $\alpha 4$, associa-se a CD29, liga fibronectina, MADCAM-1, VCAM-1	VLA-4	Integrina α
CD49e	Ampla distribuição, incluindo células T de memória, monócitos, plaquetas	135, 25	Integrina $\alpha 5$, associa-se a CD29, liga fibronectina, invasina	VLA-5	Integrina α
CD49f	Linfócitos T, monócitos, plaquetas, megacariócitos, trofoblastos	125, 25	Integrina $\alpha 6$, associa-se a CD29, liga laminina, invasina, merosina	VLA-6	Integrina α
CD50	Timócitos, células T e B, monócitos, granulócitos	130	Liga-se à integrina CD11a/CD18	ICAM-3	Imunoglobulina
CD51	Plaquetas, megacariócitos	125, 24	Integrina αV , associa-se a CD61, liga vitronectina, fator de von Willebrand, fibrinogênio e trombospondina. Pode ser receptor para células apoptóticas	Receptor vitronectina	Integrina α
CD52	Timócitos, células T e B (menos plasmócitos), monócitos, granulócitos, espermatozoas	25	Desconhecidas, alvo para anticorpos usados terapeuticamente para depletar células T da medula óssea	CAMPATH-1, HE5	
CD53	Leucócitos	35-42	Desconhecidas	MRC OX44	Transmembrana 4
CD54	Células hematopoiéticas e não-hematopoiéticas	75-115	Molécula de adesão intercelular (ICAM)-1, liga-se com CD11a/CD18, integrina (LFA-1) e integrina CD11b/CD18 (Mac-1), receptor para rinovírus	ICAM-1	Imunoglobulina
CD55	Células hematopoiéticas e não-hematopoiéticas	60-70	Fator de aceleração do decaimento (DAF), liga C3b, desarticula convertase C3/C5	DAF	CCP
CD56	Células NK	135-220	Isoforma da molécula de adesão de células nervosas (NCAM), molécula de adesão	NKH-1	Imunoglobulina
CD57	Células NK, subgrupos de células T, células B e monócitos		Oligossacarídeo encontrado em muitas glicoproteínas de superfície celular	HNK-1, Leu-7	
CD58	Células hematopoiéticas e não-hematopoiéticas	55-70	Antígeno 3 associado à função de leucócitos (LFA-3), liga CD2, molécula de adesão	LFA-3	Imunoglobulina
CD59	Células hematopoiéticas e não-hematopoiéticas	19	Liga os componentes do complemento C8 e C9, bloqueia a montagem do complexo de ataque à membrana.	Protectina, inibidor Mac	Ly-6
CD60a			Gangliosídeo disialil D3 (GD3)		Estruturas de carboidratos
CD60b			9-O-acetil-GD3		Estruturas de carboidratos
CD60c			7-O-acetil-GD3		Estruturas de carboidratos
CD61	Plaquetas, megacariócitos, macrófagos	110	Subunidade $\beta 3$ de integrina, associa a CD41 (GPIIb/IIIa) ou CD51 (receptor de vitronectina)		Integrina β

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD62E	Endotélio	140	Molécula de adesão leucocitária ao endotélio (ELAM), liga sialil-Lewis ^x , participa da interação de rolamento de neutrófilos sobre o endotélio.	ELAM-1, selectina-E	Lectina tipo C, EGF e CCP
CD62L	Células B e T, monócitos, células NK	150	Molécula de adesão de leucócitos (LAM), liga CD34, GlyCAM, participa das interações de rolamento com o endotélio	LAM-1, selectina-L, LECAM-1	Lectina tipo C, EGF e CCP
CD62P	Plaquetas, megacariócitos, endotélio	140	Molécula de adesão, liga CD162 (PSGL-1) participa da interação de plaquetas com células endoteliais, monócitos e rolamento de leucócitos no endotélio	Selectina-P, PADGEM	Lectina tipo C, EGF e CCP
CD63	Plaquetas ativadas, monócitos, macrófagos	53	Desconhecidas; é uma proteína de membrana lisossômica translocada para a superfície celular após ativação	Antígeno de ativação plaquetária	Transmembrana 4
CD64	Monócitos, macrófagos	72	Receptor de alta afinidade para IgG. Liga IgG3>IgG1>IgG4>>>IgG2, medeia a fagocitose, a captura do antígeno e a ADCC	FcγRI	Imunoglobulina
CD65	Células mieloides		Componente oligossacarídico de uma ceramida dodecassacarídica		
CD66a	Neutrófilos	160-180	Desconhecidas, membro da família antígeno carcinoembrionário (CEA) (ver abaixo)	Glicoproteína biliar-1 (BGP-1)	Imunoglobulina
CD66b	Granulócitos	95-100	Desconhecidas, membro da família do antígeno carcinoembrionário (CEA)	Previamente CD67	Imunoglobulina
CD66c	Neutrófilos, carcinoma de cólon	90	Desconhecidas, membro da família do antígeno carcinoembrionário (CEA)	Antígeno de reação cruzada não-específica (NCA)	Imunoglobulina
CD66d	Neutrófilos	30	Desconhecidas, membro da família do antígeno carcinoembrionário (CEA)		Imunoglobulina
CD66e	Epitélio de cólon adulto, carcinoma de cólon	180-200	Desconhecidas, membro da família do antígeno carcinoembrionário (CEA)	Antígeno carcinoembrionário (CEA)	Imunoglobulina
CD66f	Desconhecida		Desconhecida, membro da família do antígeno carcinoembrionário (CEA)	Glicoproteína específica da gravidez	Imunoglobulina
CD68	Monócitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, grandes linfócitos	110	Desconhecidas	Macrossialina	Mucina
CD69	Células T e B ativadas, macrófagos ativados, células NK	28, 32 homodímero	Desconhecidas, ativação inicial do antígeno	Molécula indutora de ativação (AIM)	Lectina tipo C
CD70	Células T e B ativadas e macrófagos	75, 95, 170	Ligante para CD27. Pode atuar como coestimulador de células B e T	Ki-24	TNF
CD71	Todas as células em proliferação e consequentemente leucócitos ativados	95 homodímero	Receptor de transferrina	T9	
CD72	Células B, exceto células plasmáticas	42 homodímero	Desconhecidas	Lyb-2	Lectina tipo C
CD73	Subgrupos de células B e T	69	Ecto-5'-nucleotidase, desfosforila nucleotídeos para permitir sua ingestão		
CD74	Células B, macrófagos, monócitos, células MHC de classe II positivas	33, 35, 41, 43 (iniciação e processamento alternativos)	Cadeia invariável associada a MHC de classe II	Ii, Iγ	
CD75	Células B maduras, subgrupos de células T		Lactosaminas, ligante para CD22, medeia adesão célula B-célula B		

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD75s			Lactosaminas α -2,6 sialiladas		Estruturas de carboidrato
CD77	Células B do centro germinativo		Glicoesfingolípido neutro (Gal α 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow ceramida), liga-se à toxina Shiga, ligação cruzada induz apoptose	Globotriacilceramida (Gb3), grupo sanguíneo Pk	
CD79 α , β	Células B	α : 40-45 β : 37	Componentes do receptor de célula B análogo ao CD3, necessário à expressão de superfície celular e transdução de sinal	Ig α , Ig β	Imunoglobulina
CD80	Subgrupo de células B	60	Coestimulador, ligante para CD28 e CTLA-4	B7 (agora B7.1), BB1	Imunoglobulina
CD81	Linfócitos	26	Associa-se a CD19, CD21 para formar correceptor de célula B	Alvo do anticorpo antiproliferativo (TAPA-1)	Transmembrana 4
CD82	Leucócitos	50-53	Desconhecidas	R2	Transmembrana 4
CD83	Células B, células dendríticas, células de Langerhans	43	Desconhecidas	HB15	Imunoglobulina
CDw84	Monócitos, plaquetas, células B circulantes	73	Desconhecidas	GR6	Imunoglobulina
CD85	Células dendríticas		Família ILT/LIR	GR4	Superfamília das imunoglobulinas
CD86	Monócitos, células B ativadas, células dendríticas	80	Ligante para CD28 e CTLA-4	B7.2	Imunoglobulina
CD87	Granulócitos, monócitos, macrófagos, células T, células NK e vários tipos de células não-hematopoiéticas	35-59	Receptor do ativador uroquinase de plasminogênio	uPAR	Ly-6
CD88	Leucócitos polimorfonucleares, macrófagos, mastócitos	43	Receptor do componente C5a do sistema complemento	C5aR	Receptor ligado à proteína G
CD89	Monócitos, macrófagos, granulócitos, neutrófilos, subgrupos de células B e T	50-70	Receptor de IgA	Fc α R	Imunoglobulina
CD90	Protimócitos CD34 ⁺ (homem), timócitos, células T (camundongo)	18	Desconhecidas	Thy-1	Imunoglobulina
CD91	Monócitos e várias células não-hematopoiéticas	515, 85	Receptor de α 2-macroglobulina		EGF, receptor LDL
CD92	Neutrófilos, monócitos, plaquetas, endotélio	70	Desconhecidas	GR9	
CD93	Neutrófilos, monócitos, endotélio	120	Desconhecidas	GR11	
CD94	Subgrupos de células T, células NK	43	Desconhecidas	KP43	Lectina tipo C
CD95	Grande variedade de linhagens celulares, distribuição <i>in vivo</i> incerta	45	Une-se ao ligante Fas TNF-similar, induz apoptose	Apo-1, Fas	Receptor TNF
CD96	Células T ativadas, células NK	160	Desconhecidas	Ativação de células T aumenta expressão tardia (TACTILE)	Imunoglobulina
CD97	Células B e T ativadas, monócitos e granulócitos	75-85	Liga CD55	GR1	EGF, receptor ligado à proteína G
CD98	Células T e B, células NK, granulócitos, todas as linhagens de células humanas	80, 45 heterodímero	Pode ser um transportador de aminoácidos	4F2, FRP-1	

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD99	Linfócitos sanguíneos periféricos, timócitos	32	Desconhecidas	MIC2, E2	
CD100	Células hematopoiéticas	150 homodímero	Desconhecidas	GR3	Semaforina
CD101	Granulócitos, monócitos, células dendríticas, células T ativadas	120 homodímero	Desconhecidas	BPC#4	Imunoglobulina
CD102	Linfócitos em repouso, monócitos, células endoteliais vasculares (mais forte)	55-65	Une-se a CD11a/CD18 (LFA-1), mas não a CD11-b/CD18 (Mac-1)	ICAM-2	Imunoglobulina
CD103	Linfócitos intraepiteliais, 2-6% linfócitos sanguíneos periféricos	150, 25	Integrina α E	HML-1, α 6, integrina α E	Integrina α
CD104	Epitélios, células de Schwann, algumas células endoteliais, neurônios e timócitos CD4 ⁺ CD8 ⁻ , trofoblastos	220	Integrina β 4 associa-se a CD49f, liga lamininas	integrina β 4	Integrina β
CD105	Células endoteliais, subgrupos de células da medula óssea, macrófagos e monócitos ativados	90 homodímero	Liga TGF- β	Endogлина	
CD106	Células endoteliais	100-110	Molécula de adesão, ligante para VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$, integrina)	VCAM-1	Imunoglobulina
CD107a	Plaquetas ativadas, células T ativadas, neutrófilos ativados e endotélio ativado	110	Desconhecidas, é uma proteína de membrana lisossômica translocada para a superfície celular após ativação	Proteína-1 (LAMP-1) associada à membrana lisossômica	
CD107b	Plaquetas ativadas, células T ativadas, neutrófilos ativados e endotélio ativado	120	Desconhecidas, é uma proteína de membrana lisossômica translocada para a superfície celular após ativação	LAMP-2	
CD108	Eritrócitos, linfócitos circulantes, linfoblastos	80	Desconhecidas	GR2, antígeno do grupo sanguíneo John-Milton Hagen	
CD109	Células T ativadas, plaquetas ativadas, endotélio vascular	170	Desconhecidas	Fator de ativação de plaquetas, GR56	
CD110	Plaquetas		MPL, TPO R		
CD111	Células mieloides		PPR1/Nectina1		
CD112	Células mieloides		PRR2		
CD114	Granulócitos, monócitos	150	Receptor do fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF)		Imunoglobulina, fibronectina tipo III
CD115	Monócitos, macrófagos	150	Receptor do fator de estimulação de colônias de macrófagos (M-CSF)	M-CSFR, c-fms	Imunoglobulina, tirosina quinase
CD116	Monócitos, neutrófilos, eosinófilos, endotélio	70-85	Receptor de cadeia α do fator de estimulação de colônias de macrófagos-granulócitos (GM-CSF)	GM-CSFR α	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD117	Progenitores hematopoiéticos	145	Receptor do fator de célula-tronco (SFC)	c-kit	Imunoglobulina, tirosina quinase
CD118	Ampla expressão celular		Receptor β do interferon- α	INF- α , β R	
CD119	Macrófagos, monócitos, células B, endotélio	90-100	Receptor de interferon- γ	IFN- γ R	Fibronectina tipo III

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD120a	Células hematopoiéticas e não-hematopoiéticas, mais abundante em células epiteliais	50-60	Receptor de TNF, liga tanto TNF- α como TNF- β	TNFR-I	Receptor TNF
CD120b	Células hematopoiéticas e não-hematopoiéticas, mais abundante em células mieloides	75-85	Receptor de TNF, liga tanto TNF- α quanto TNF- β	TNFR-II	Receptor TNF
CD121a	Timócitos, células T	80	Receptor de interleucina-1 tipo I, liga IL-1 α e IL-1 β	IL-1R tipo I	Imunoglobulina
CDw121b	Células B, macrófagos, monócitos	60-70	Receptor de interleucina-1 tipo II, liga IL-1 α e IL-1 β	IL-1 R tipo II	Imunoglobulina
CD122	Células NK, subgrupos de célula T em repouso, algumas linhagens de células B	75	Cadeia β de receptor IL-2	IL-2R β	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD123	Células-tronco de medula óssea, granulócitos, monócitos, megacariócitos	70	Cadeia α de receptor IL-3	IL-3R α	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD124	Células T e B maduras, células hematopoiéticas precursoras	130-150	Receptor IL-4	IL-4R	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD125	Eosinófilos, basófilos e células B ativadas	55-60	Receptor IL-5	IL-5R	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD126	Células B ativadas e plasmócitos (forte), a maioria dos leucócitos (fraca)	80	Subunidade α do receptor IL-6	IL-6R α	Imunoglobulina, receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD127	Precusores linfoides da medula óssea, células pró-B, células T maduras, monócitos	68-79 possivelmente forma homodímeros	Receptor IL-7	IL-7R	Fibronectina tipo III
CDw128	Neutrófilos, basófilos, subgrupos de célula T	58-67	Receptor IL-8	IL-8R	Receptor ligado à proteína G
CD129	Ainda não-identificado				
CD130	Células B ativadas e plasmócitos (forte), e maioria dos tipos celulares	130	Subunidade comum de receptores de IL-6, IL-11, receptores de oncostatina M (OSM) e receptor do fator inibidor de leucemia (LIF)	IL-6R β , IL-11R β , OSMR β , LIFR β , IFR β	Imunoglobulina, receptor de citocina, fibronectina tipo III
CDw131	Progenitores mieloides, granulócitos	140	Subunidade β comum dos receptores de IL-3, IL-5 e GM-CSF	IL-3R β , IL-5R β , GM-CSFR β	Receptor de citocina fibronectina tipo III
CD132	Células B, células T, células NK, mastócitos, neutrófilos	64	Cadeia γ do receptor de IL-2, subunidade comum dos receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15		Receptor de citocina
CD133	Células-tronco progenitoras		AC133		
CD134	Células T ativadas	50	Pode atuar como coestimulador de molécula de adesão	OX40	Receptor de TNF
CD135	Precusores multipotentes, progenitores de células B e mielomonocíticos	130, 155	Receptor de fator de crescimento	FLK2, STK-1	Imunoglobulina, tirosina quinase
CDw136	Monócitos, células epiteliais, sistema nervoso central e periférico	180	Quimiotaxia, fagocitose, crescimento celular e diferenciação.	MSP-R, RON	Tirosina quinase
CDw137	Monócitos, algumas células epiteliais, linfócitos B e T		Coestimulador da proliferação de célula T	ILA (induzido pela ativação de linfócitos), 4-1BB	Receptor de TNF

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD138	Células B		Proteoglicano de sulfato de heparina, liga colágeno do tipo I	Sindecin-1	
CD139	Células B	209, 228	Desconhecidas		
CD140a,b	Células do estroma, algumas células endoteliais	a:180 b:180	Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) cadeias α e β dos receptores		
CD141	Células endoteliais vasculares	105	Anticoagulante, liga-se à trombina, o complexo ativa a proteína C	Trombomodulina fetomodulina	Lectina tipo C, EGF
CD142	Queratinócitos epidérmicos, várias células epiteliais, astrócitos, células de Schwann. Ausente nas células em contato direto com o plasma, a não ser aquelas induzidas por mediadores inflamatórios	45-47	Principal fator iniciador da coagulação. Liga Fator VIIa; esse complexo ativa os Fatores VII, IX e X	Fator de tecido, tromboplastina	Fibronectina tipo III
CD143	Células endoteliais, exceto dos grandes vasos sanguíneos e rins, células epiteliais das bordas em escova dos rins e intestino delgado, células neuronais, macrófagos ativadas e algumas células T. Forma solúvel no plasma	170-180	Metalopeptidase dipeptidil peptidase Zn^{2+} , cliva a angiotensina I e bradicinina de suas formas precursoras	Enzima conversora de angiotensina (ACE)	
CD144	Células endoteliais	130	Organiza as junções aderentes nas células endoteliais	Caderina-5, Caderina VE	Caderina
CD145	Células endoteliais, algumas células do estroma	25, 90, 110	Desconhecidas		
CD146	Endotélio	130	Potencial molécula de adesão, localizada nas junções célula-célula	MCAM, MUC18, S-ENDO	Imunoglobulina
CD147	Leucócitos, eritrócitos, plaquetas, células endoteliais	55-65	Potencial molécula de adesão	M6, neutrelina, EMMPRIN, basigina, OX-47	Imunoglobulina
CD148	Granulócitos, monócitos, células dendríticas, células T, fibroblastos, células nervosas	240-260	Inibição do crescimento celular por contato	HPTP η	Fibronectina tipo III, proteína tirosina fosfatase
CD150	Timócitos, linfócitos ativados	75-95	Desconhecidas	SLAM	Imunoglobulina
CD151	Plaquetas, megacariócitos, células epiteliais, células endoteliais	32	Associadas à integrina β 1	PETA-3, SFA-1	Transmembrana 4
CD152	Células T ativadas	33	Receptor para B7.1 (CD80), B7.2 (CD86); regulador negativo da ativação de células T	CTLA-4	Imunoglobulina
CD153	Células T ativadas, macrófagos ativados, neutrófilos, células B	38-40	Ligante para CD30, pode coestimular células T	CD30L	TNF
CD154	Células T CD4 ativadas	30 trímero	Ligante para CD40, indutor da proliferação e ativação de células B	CD40L, TRAP, T-BAM, gp39	Receptor TNF
CD155	Monócitos, macrófagos, timócitos, neurônios do sistema nervoso central	80-90	Função normal desconhecida, receptor para poliovírus	Receptor para poliovírus	Imunoglobulina
CD156a	Neutrófilos, monócitos	69	Desconhecidas; pode estar envolvida com o extravasamento das integrinas dos leucócitos	MS2, ADAM 8 (desintegrina A metaloprotease)	
CD156b			TACE/ADAM17. Estruturas de adesão		
CD157	Granulócitos, monócitos, células do estroma de medula óssea, células endoteliais vasculares, células dendríticas foliculares	42-45 (50 nos monócitos)	ADP-ribosil ciclase, hidrolase de ADP-ribose cíclica	BST-1	
CD158	Células NK		Família KIR		

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD158a	Subgrupos de células NK	50 ou 58	Inibe a citotoxicidade de células NK na ligação do MHC de classe I	p50.1, p58.1	Imunoglobulina
CD158b	Subgrupos de células NK	50 ou 58	Inibe a citotoxicidade de células NK na ligação do HLA-Cw3 e alelos relacionados	p50.2, p58.2	Imunoglobulina
CD159a	Células NK		Liga-se ao CD94 para formar o receptor de células NK. Inibe a citotoxicidade das células NK quando moléculas do MHC de classe I são ligadas	NKG2A	
CD160	Células T			BY55	
CD161	Células NK, células T	44	Regula a citotoxicidade de células NK	NKRP1	Lectina tipo C
CD162	Neutrófilos, linfócitos, monócitos	120 homodímero	Ligante para CD62P	PSGL-1	Mucina
CD162R	Células NK			PEN5	
CD163	Monócitos, macrófagos	130	Desconhecidas	M130	
CD164	Células epiteliais, monócitos, células do estroma da medula óssea	80	Desconhecidas	MUC-24 (proteína multiglicosilada 24)	Mucina
CD165	Timócitos, células tímicas epiteliais, neurônios do SNC, ilhotas pancreáticas, cápsula de Bowman	37	Adesão entre timócitos e epitélio tímico	Gp37, AD2	
CD166	Células T ativadas, epitélio tímico, fibroblastos, neurônios	100-105	Ligante para CD6, integrina envolvida com a extensão neurita	ALCAM, BEM, DM-GRASP, SC-1	Imunoglobulina
CD167a	Células epiteliais transformadas e normais	63, 64 dímero	Liga colágeno	DDR1, trkE, cak, eddr1	Receptor tirosina quinase, relacionado à discoidina
CD168	Células de câncer de mama	Cinco isoformas: 58, 60, 64, 70, 84	Molécula de adesão. Receptor para motilidade mediada pelo ácido hialurônico para migração celular	RHAMM	
CD169	Subgrupos de macrófagos	185	Molécula de adesão. Liga carboidratos sialilados. Pode mediar a ligação dos macrófagos aos granulócitos e linfócitos	Sialoadesina	Superfamília das imunoglobulinas, família das sialoadesinas
CD170	Neutrófilos	67 homodímero	Molécula de adesão. Lectina semelhante a Ig ligadora de ácido siálico (Siglec). A cauda citoplasmática contém um motivo ITIM	Siglec-5, OBBP2, CD33L2	Superfamília das imunoglobulinas, família das sialoadesinas
CD171	Neurônios, células de Schwann, células mielomonocíticas e linfóides, células B, células T CD4 (não CD8)	200-220, o MW exato varia conforme o tipo celular	Molécula de adesão, liga CD9, CD24, CD56, também ligação homofílica	L1, NCAM-L1	Superfamília das imunoglobulinas
CD172a		115-120	Molécula de adesão, a proteína transmembrana é um substrato dos receptores tirosina quinases ativados (RTKs) e liga-se aos domínios SH2	SIRP, SHPS1, MYD-1, SIRP- α -1, proteína tirosina fosfatase, não-receptor substrato tipo 1 (PTPNS1)	Superfamília das imunoglobulinas
CD173	Todas as células		Grupo sanguíneo H tipo 2. Porção carboidrato		
CD174	Todas as células		Grupo sanguíneo Lewis y. Porção carboidrato		

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD175	Todas as células		Grupo sanguíneo Tn. Porção carboidrato		
CD175s	Todas as células		Grupo sanguíneo Sialil-Tn. Porção carboidrato		
CD176	Todas as células		Grupo sanguíneo TF. Porção carboidrato		
CD177	Células mieloides	56-64	NB-1 é um antígeno específico de neutrófilo ligado a GPI, encontrado somente em uma subpopulação de neutrófilos presentes em adultos NB-1 positivos (97% dos doadores saudáveis). O NB-1 é primeiramente expresso no estágio de mielócito durante a diferenciação mielóide	NB-1	
CD178	Células T ativadas	38-42	Ligante Fas, liga-se ao Fas para induzir apoptose.	FasL	Superfamília TNF
CD179a	Células B precoces	16-18	Cadeia iota de imunoglobulina, associa-se não-covalentemente ao CD179b para formar a cadeia leve substituta, a qual é um componente do receptor de célula B precoce que possui papel crítico na diferenciação das células B precoces.	VpréB, IGVPB, IGL	Superfamília das imunoglobulinas
CD179b	Células B	22	Imunoglobulina polipeptídeo 1 semelhante a λ , associa-se não-covalentemente ao CD179a para formar a cadeia leve substituta, que é seletivamente expressa nos estágios iniciais do desenvolvimento das células B. Mutações no gene CD179b resultam na incapacidade do desenvolvimento de células B e agamaglobulinemia no homem	IGLL1, λ 5 (IGL5), IGVPB, 14	Superfamília das imunoglobulinas
CD180	Células B	95-105	Proteína de membrana tipo 1 consistindo em repetições extracelulares ricas em leucinas (LRR). Está associada a uma molécula chamada MD-1 e forma o complexo receptor de superfície celular, RP105/MD-1, o qual atua em conjunto com o TLR4, controlando o reconhecimento e a sinalização dos lipopolissacarídeos pelas células B	LY64, RP105	Receptores semelhantes ao Toll (TLR)
CD183	Principalmente em células B malignas dos distúrbios linfoproliferativos crônicos	46-52	Receptor de quimiocina CXCR3 envolvida na quimiotaxia de linfócitos B malignos. Liga INP10 e MIG ³	CXCR3, Receptor 9 ligado à proteína G (GPR 9)	Receptor de quimiocina, superfamília do receptor ligado à proteína G
CD184	Preferencialmente expresso em células-tronco hematopoiéticas CD34 ⁺ mais imaturas	46-52	Liga-se ao SDF-1 (LESTR/fusina), atua como cofator para a fusão e entrada da linhagem de células T; linhagens tróficas do HIV	CXCR4, NPY3R, LESTR, fusina, HM89	Receptor de quimiocina, superfamília do receptor ligado à proteína G
CD195	Células pró-mielocíticas	40	Receptor para quimiocinas tipo CC. Liga-se ao MIP-1 α , MIP-1 β e RANTES. Pode atuar no controle da proliferação e diferenciação da linhagem granulocítica. Atua como correceptor com o CD4 para isolados de macrófagos tróficos primários de HIV-1	CMKBR5, CCR5, CKR-5, CC-CKR-5, CKR5	Receptor de quimiocina, superfamília do receptor ligado à proteína G
CDw197	Linfócitos B e T ativados, fortemente regulados positivamente em células B infectadas com EBV e células T infectadas com HHV6 ou 7	46-52	Receptor para a quimiocina MIP-3 β , provável mediador do efeito do EBV nos linfócitos B ou das funções dos linfócitos normais	CCR7, EBI1 (gene 1 induzido pelo vírus Epstein-Barr), CMKBR7, BLR2	Receptor de quimiocina, superfamília do receptor ligado à proteína G
CD200	Células cerebrais normais e linhagens de células B	41 (timócitos de rato) 47 (célulo do rato)	Antígeno identificado pelo MoAb MRC OX-2. Moléculas linhagem independente. Função desconhecida	MOX-2, MOX-1	Superfamília de imunoglobulina

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD201	Células endoteliais	49	Receptor de superfície de células endoteliais (EPCR) que é capaz de ligar-se com alta afinidade à proteína C e a proteína C ativada. É regulado negativamente pela exposição do endotélio ao fator de necrose tumoral.	EPCR	Família CD1 do complexo de histocompatibilidade principal
CD202b	Células endoteliais	140	Receptor tirosina quinase, liga angiopoietina-1. Importante na angiogênese, principalmente para a formação da rede vascular nas células endoteliais. Defeitos na TEK estão associados à herança de malformações venosas. A via de sinalização do TEK parece ser crucial para a comunicação das células do músculo liso e células endoteliais na morfogênese venosa	VMCM, TEK (tirosina quinase endotelial), TIE2 (tirosina quinase com domínios de homologia Ig e EGF), VMCM1	Superfamília de imunoglobulinas, tirosina quinase
CD203c	Células mieloides (útero, basófilos e mastócitos)	101	Pertence a uma série de ectoenzimas que estão envolvidas na hidrólise de nucleotídeos extracelulares. Elas catalisam a clivagem de ligações fosfodiéster e fosfossulfatadas de uma variedade de moléculas, incluindo desoxinucleotídeos, NAD e açúcares nucleotídeos	NPP3, B10, PDNP3, PD-1β, gp130RB13-6	Proteína transmembrana tipo II, família das fosfodiesterases/pirofosfatases ecto-nucleotídeo (E-NPP)
CD204	Células mieloides	220	Medeiam a ligação, internalização e processamento de uma ampla variedade de macromoléculas negativamente carregadas. Estão implicadas na deposição patológica de colesterol na parede das artérias durante a aterogênese	Macrófagos de varredura R (MSR1)	Família de receptores de varredura, semelhante ao colágeno
CD205	Células dendríticas	205	Antígeno de linfócito 75. Possível receptor para tomada de antígeno nas células dendríticas	LY75, DEC-205, GP200-MR6	Proteína transmembrana tipo I
CD206	Macrófagos, células endoteliais	175-190	Glicoproteína de membrana tipo I. Único exemplo de lectina tipo C conhecido, que contém múltiplos CDRs tipo C (domínios de reconhecimento de carboidratos). Liga estruturas de manose na superfície de vírus, bactérias e fungos potencialmente patogênicos	Receptor de manose de macrófagos (MMR), MRC1	Superfamília das lectinas tipo C
CD207	Células de Langerhans	40	Proteína transmembrana tipo II. Lectina tipo C específica das células de Langerhans. Potente indutor do superimpositor e zíper de membrana que leva à formação de BG (grânulos de Birbeck)	Langerina	Superfamília das lectinas tipo C
CD208	Células dendríticas interdigitantes dos órgãos linfoides	70-90	Homólogo a CD68, DC-LAMP é uma proteína lisossômica envolvida na remodelação de compartimentos especializados no processamento de antígenos e na apresentação de antígeno restrito ao MHC de classe II. Regulado positivamente nas células dendríticas maduras induzidas pelo CD40L, TNF-α e LPS	Proteína de membrana associada ao lisossoma D, DC-LAMP	Família do complexo de histocompatibilidade principal
CD209	Células dendríticas	44	Lectina tipo C. Liga ICAM3 e a glicoproteína de envelope gp120 do HIV-1, permitindo o comprometimento do receptor de células T pela estabilização na zona de contato de células T/DC, promove a infecção eficiente em células <i>trans</i> que expressam CD4 e receptores de quimiocinas. Proteína transmembrana tipo I	DC-SIGN (não integrina ligadora de ICAM3 específica de células dendríticas)	Superfamília das lectinas tipo C
CDw210	Células B, células T auxiliares e células da linhagem dos macrófagos e monócitos	90-110	Receptor de interleucina 10 α e β	IL-10Rα, IL-10RA, HIL-10R, IL-10Rβ, IL-10RB, CRF2-4, CRFB4	Família dos receptores de citocinas de classe II
CD212	Células CD4 ativadas, CD8 e NK	130	Cadeia β do receptor de IL-12. Proteína transmembrana tipo I envolvida na transdução de sinal da IL-12	IL-12R, IL-12RB	Superfamília do receptor de citocinas hematopoiéticas

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD213a1	Células B, monócitos, fibroblastos, células endoteliais	60-70	Receptor que liga IL-13 com baixa afinidade. Juntamente com IL-4R α , pode formar um receptor funcional para IL-13. Também atua como uma proteína acessória alternativa para a cadeia gama do receptor de citocina comum para a sinalização da IL-4	IL-13R α 1, NR4, IL-13Ra	Superfamília do receptor de citocinas hematopoiéticas
CD213a2	Células B, monócitos, fibroblastos, células endoteliais		Receptor de IL-13 que se liga como um monômero com alta afinidade a IL-13, mas não IL-4. Células humanas expressando IL-13RA2 apresentam ligação específica a IL-13 com alta afinidade	IL-13R α 2, IL-13BP	Superfamília do receptor de citocinas hematopoiéticas
CDw217	Células T de memória ativadas	120	Receptor de interleucina 17 homodímero	IL-17R, CTLA-8	Receptor de citocina/quimiocina
CD220	Moléculas de linhagem independente	α : 130 β : 95	Receptor de insulina, glicoproteína integral de membrana composta por duas subunidades α e duas subunidades β . Esse receptor liga insulina e possui uma atividade proteína tirosina quinase de autofosforilação que ativa a atividade quinase	Receptor de insulina	Receptor de insulina da família das proteínas tirosina quinases, família EGFR
CD221	Moléculas de linhagem independente	α : 135 β : 90	Liga o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I com alta afinidade. Possui atividade tirosina quinase e apresenta um papel crucial nos eventos de transformação. A clivagem do precursor gera as subunidades α e β .	IGF1 R, JTK13	Receptor de insulina da família das proteínas tirosina quinases, família EGFR
CD222	Moléculas de linhagem independente	250	Proteína de membrana tipo I expressa unicamente de forma multifuncional. Sua principal função inclui a internalização do IGF-II, internalização ou seleção de enzimas lisossômicas e outras proteínas contendo M6P	IGF2R, CIMPR, CI-MPR, IGF2R, M6P-R (receptor da manose-6-fosfato)	Lectinas de mamíferos
CD223	Células T ativadas e NK	70	Envolvida na ativação de linfócitos. Liga antígenos HLA de classe II. Atua na regulação negativa da resposta específica ao antígeno. Relacionada ao LAG3 e CD4	Gene 3 de ativação de linfócitos LAG-3	Superfamília das imunoglobulinas
CD224	Moléculas de linhagem independente	62 (precursor não-processado)	Predominantemente uma enzima ligada à membrana. Tem papel-chave no ciclo da γ -glutamil, uma via para a síntese e degradação da glutatona. Essa enzima consiste em duas cadeias polipeptídicas, as quais são sintetizadas em uma forma precursora de uma única cadeia polipeptídica	γ -glutamil transferase, GGT1, D22S672, D22S732	Família de proteínas da γ -glutamil transferase
CD225	Leucócitos e células endoteliais	16-17	Proteína transmembrana 1 induzida pelo interferon, implicada no controle do crescimento celular. É um componente de um complexo multimérico envolvido na transdução de sinais de adesão antiproliferativos e homotípicos	Leu 13, IFITM1, IFI17	Proteína transmembrana induzida pelo interferon
CD226	Células NK, plaquetas, monócitos e subpopulação de células T	65	Glicoproteína de adesão. Medeia a adesão celular a outras células portadoras de um ligante ainda não identificado e faz a ligação cruzada CD226 com anticorpos causando ativação celular	DNAM-1 (PTA1), DNAX, TLISA1	Superfamília das imunoglobulinas
CD227	Tumores epiteliais humanos, tais como câncer de mama	122 (não-glicosilada)	Mucina epitelial contendo um número variável de repetições com 20 aminoácidos de extensão, resultando em diferentes alelos. Interação direta ou indireta com a actina do citoesqueleto	PUM (mucina urinária reativa com amendoim), MUC.1, mucina 1	Mucina
CD228	Predominantemente em melanomas humanos	97	Antígeno associado a tumores (melanoma) identificado por anticorpos monoclonais 133.2 e 96.5, envolvido na tomada de ferro celular	Melanotransferrina, P97	Superfamília das transferrinas
CD229	Linfócitos	90-120	Pode participar nas reações de adesão entre os linfócitos T e células acessórias por interações homofílicas	Ly9	Superfamília das imunoglobulinas (subfamília CD2)

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD230	Expressa em células infectadas e normais	27-30	A função da PRP não é conhecida. É codificada no genoma do hospedeiro, encontrada em grandes quantidades no cérebro de humanos e animais infectados com doenças neurodegenerativas conhecidas como encefalite espongiforme transmissível ou doenças dos príons (Doença de Creutzfeld-Jacob, Síndrome de Gerstmann-Strausler-Scheinker, insônia familiar fatal)	CJD, PRIP, proteína prion (p27-30)	Família dos príons
CD231	Leucemia linfoblástica aguda de células T, células de neuroblastoma e neurônios cerebrais normais	150	A função do CD231 é desconhecida. É uma glicoproteína de superfície celular que é um marcador específico para a leucemia linfoblástica aguda. Também encontrada em células de neuroblastomas	TALLA-1, TM4SF2, A15, MXS1, CCG-B7	Superfamília transmembrana 4 (TM4SF também conhecida como tetraespaninas)
CD232	Moléculas de linhagem independente	200	Receptor para uma semaforina imunologicamente ativa (proteína receptora de semaforina codificada por vírus)	VESPR, PLXN, PLXN-C1	Família das plexinas
CD233	Células eritroides	93	Banda 3 é a principal glicoproteína integral da membrana de eritrócitos. Possui dois domínios funcionais. Seu domínio integral medeia uma troca 1:1 de ânions inorgânicos através da membrana, ao passo que seu domínio citoplasmático fornece o sítio de ligação para as proteínas do citoesqueleto, enzimas glicolíticas e hemoglobina. Proteína de transporte multifuncional	SLC4A1, grupo sanguíneo Diego, D1, AE1, EPB3	Família de trocas aniônicas
CD234	Células eritroides e não-eritroides	35	Fy-glicoproteína. Antígeno do grupo sanguíneo Duffy. Receptor não-específico para muitas quimiocinas tais como IL-8, GRO, RANTES, MCP-1 e TARC. É também o receptor para os parasitas da malária humana <i>Plasmodium vivax</i> e <i>Plasmodium knowlesi</i> , apresentando um papel na inflamação e na infecção por malária	GDP, CCBP1, DARC (receptor de antígeno duffy para quimiocinas)	Receptores ligados a família 1 da proteína G, superfamília dos receptores de quimiocinas
CD235a	Células eritroides	31	Principal sialoglicoproteína rica em carboidratos da membrana dos eritrócitos humanos que apresentam os determinantes antigênicos para o grupo sanguíneo MN e Ss. Segmento N-terminal glicosilado, que se localiza fora da membrana dos eritrócitos, possui receptores para o grupo sanguíneo MN e liga o vírus da gripe	Glicoforina A, GPA, MNS	Família da glicoforina A
CD235b	Células eritroides	GYPD é menor que GYPC (24 kD vs. 32 kD)	Esta proteína é a menor sialoglicoproteína das membranas dos eritrócitos humanos. Juntamente com GYPA, GYPB é responsável pelo sistema do grupo sanguíneo MNS. Os antígenos do grupo sanguíneo Ss estão localizados na glicoforina B	Glicoforina B, GPB, MNS	Família da glicoforina A
CD236	Células eritroides	24	Glicoforina C (GPC) e glicoforina D (GPD) estão muito relacionadas às sialoglico-proteínas da membrana das células sanguíneas vermelhas humanas (RBC). GPD é uma isoforma unicamente encurtada de GPC, produzida pelo processamento alternativo do mesmo gene. Os antígenos Webb e Duch, também conhecidos como glicoforinas D, resultam de uma única mutação de ponto do gene da glicoforina C	Glicoforina D, GPD, GYPD	Proteínas de membrana tipo III
CD236R	Células eritroides	32	Glicoforina C (GPC) está associada à deficiência do grupo sanguíneo Gerbich (Ge). É um componente de membrana das células vermelhas secundário, representando cerca de 4% das sialoglicoproteínas de membrana, mas apresenta pouca homologia com as glicoforinas de membrana de células vermelhas A e B. Tem papel importante na regulação da estabilidade mecânica das células vermelhas e é um provável receptor para os merozoítos de <i>Plasmodium falciparum</i>	Glicoforina C, GYPC, GPC	Proteínas de membrana tipo III

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD238	Células eritroides	93	Antígeno do grupo sanguíneo KELL, homologia com a família das metaloglicoproteínas de zinco com atividade endopeptidase neutra, glicoproteína transmembrana tipo II	KELL	Pertence à família das peptidases m13 (metaloproteases de zinco) também conhecida como a subfamília das neprilisinases
CD239	Células eritroides	78	Uma proteína de membrana tipo I. O antígeno humano F8/G253, B-CAM, é uma glicoproteína de superfície celular expressa com um padrão de distribuição restrito em tecidos adultos e fetais e é regulada positivamente após a transformação maligna em alguns tipos celulares. Sua estrutura geral é similar a do marcador de tumor humano MUC 18 e da molécula de adesão SC1 de neurônios de galinha	B-CAM (molécula de adesão de célula B), LU, grupo sanguíneo Lutheran	Superfamília das imunoglobulinas
CD240CE	Células eritroides	45,5	Grupo sanguíneo Rhesus, antígenos CcEe. Pode ser parte de um complexo oligomérico que provavelmente possui a função de canal ou de transporte na membrana de eritrócitos. É altamente hidrofóbico e profundamente imerso na bicamada fosfolipídica	RHCE, RH30A, RHPI, Rh4	Família Rh
CD240D	Células eritroides	45,5 (produto-30)	Grupo sanguíneo Rhesus, antígeno D. Pode ser parte de um complexo oligomérico que provavelmente possui a função de canal ou de transporte na membrana de eritrócitos. Está ausente em caucasianos com fenótipo RDH negativo.	RhD, Rh4, RhPI, RhII, Rh30D	Família Rh
CD241	Células eritroides	50	Glicoproteína RH50 associada ao grupo sanguíneo Rhesus, componente do complexo de multissubunidades do antígeno Rh necessário para a união e transporte do complexo Rh para a membrana das células sanguíneas vermelhas, altamente homóloga ao componente 30kD RH. Defeitos na RhAg são uma causa de uma forma de anemia hemolítica associada a estomatocitose e esferocitose, fragilidade osmótica reduzida e aumento na permeabilidade de cátions	RhAg, RH50A	Família Rh
CD242	Células eritroides	42	Molécula de adesão intercelular 4, grupo sanguíneo Landsteiner-Wiener. Moléculas LW podem contribuir para os eventos vaso-oclusivos associados a episódios de dor aguda na doença das células falciformes	ICAM-4, LW	Superfamília das imunoglobulinas, moléculas de adesão intercelular (ICAMs)
CD243	Células-tronco progenitoras	170	Proteína multirresistente a fármacos 1 (glicoproteína P). P-gp utiliza ATP para bombear fármacos hidrofóbicos para fora das células, aumentando sua concentração intracelular e sua toxicidade. O gene MDR 1 é amplificado nas linhagens celulares multirresistentes a fármacos	MDR-1, p-170	Superfamília ABC de proteínas de transporte ligadoras de ATP
CD244	Células NK	66	2B4 é uma glicoproteína de superfície celular relacionada ao CD2 e implicada na regulação da função das células NK e linfócitos T. Parece que a função primária da 2B4 é modular outras interações ligante-receptor para aumentar a ativação dos leucócitos	2B4, ligante indutor da ativação das células NK (NAIL)	Superfamília das imunoglobulinas
CD245	Células T	220-240	Proteína p220 que interage com a ciclina E/Cdk2. NPAT está envolvida em um evento-chave da fase S e liga a atividade quinase da ciclina E/Cdk2 com a transcrição do gene de histonas dependente da replicação. O gene NPAT pode ser essencial à manutenção das células e pode ser um membro dos genes constitutivos.	NPAT	

Antígeno CD	Expressão celular	Peso molecular (kDa)	Funções	Outros nomes	Famílias relacionadas
CD246	Expressa no intestino delgado, testículos e cérebro, mas não em células linfoides normais	177 kDa; após glicosilação, produz uma glicoproteína madura de 220 kDa	Quinase de linfoma anaplásico (células grandes CD30 ⁺); desempenham um papel importante no desenvolvimento cerebral, relacionado ao nódulo anaplásico do linfoma de não Hodgkin ou doença de Hodgkin com translocação t(2;5)(p23;q35) ou inv2(23;q35). A oncogênese via função da quinase é ativada pela oligomerização da de NPM1-ALK mediada pela porção NPM1	ALK	Receptor de insulina da família das proteínas tirosina quinases
CD247	Células T e NK	16	Receptor ζ de células T. Tem um provável papel na montagem e na expressão do complexo TCR, bem como na transdução de sinais sob desafio antigênico. O TCR ζ , juntamente com o TCR α : β e heterodímeros γ : δ e o CD3- γ , - δ e - ϵ formam o complexo TCR-CD3. A cadeia ζ tem papel importante na ligação do reconhecimento do antígeno para diversas vias de transdução de sinais intracelulares. A baixa expressão do antígeno resulta na resposta imune defeituosa	Cadeia ζ , CD3Z	Superfamília das imunoglobulinas

Organizado por Laura Herbert, Royal Free Hospital, Londres. Dados baseados nas designações do CD propostas no 7th Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens, fornecidos por Protein Reviews no portal www.ncbi.nlm.nih.gov/prov/.

Apêndice III. Citocinas e seus receptores

Família	Citocina (nome alternativo)	Tamanho (número de aminoácidos e forma)	Receptores (c significa uma subunidade comum)	Células produtoras	Ações	Efeito da citocina ou do receptor (quando conhecido)
Fatores de estimulação de colônias	G-CSF	174, monômero*	G-CSFR	Fibroblastos e monócitos	Estimula o desenvolvimento e a diferenciação de neutrófilos	G-CSF, G-CSFR: produção e mobilização de neutrófilos defeituosos
	GM-CSF (fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos)	127, monômero*	CD116, βc	Macrófagos, células T	Estimula o crescimento e a diferenciação de células da linhagem dos mielócitos, principalmente células dendríticas	GM-CSF, GM-CSFR: proteinose alveolar pulmonar
	M-CSF (CSF-1)	α : 224 β : 492 γ : 406 formas ativas são homo ou heteroméricas	CSF-1R (c-fms)	Células T, células do estroma da medula óssea, osteoblastos	Estimula o crescimento de células da linhagem de monócitos	Osteoporose
Interferons	IFN- α (até as últimas 12 proteínas)	166, monômero	CD118, IFNAR2	Leucócitos, células dendríticas	Antiviral, aumento da expressão do MHC de classe I	CD118: defesa antiviral prejudicada
	IFN- β	166, monômero	CD118, IFNAR2	Fibroblastos	Antiviral, aumento da expressão do MHC de classe I	IFN- β : aumento da suscetibilidade a alguns vírus
	IFN- γ	143, homodímero	CD119, IFNGR2	Células T, células NK	Ativação de macrófagos, aumento da expressão de moléculas MHC e dos componentes do processamento de antígenos, mudança de classe de Ig, supressão de T_H2	IFN- γ , CD119: diminui a resistência a infecções bacterianas e tumores
Interleucinas	IL-1 α	159, monômero	CD121a (IL-1RI) e CD121b (IL-1RII)	Macrófagos, células epiteliais	Febre, ativação de células T, ativação de macrófagos	IL-1RI: redução da produção de IL-6
	IL-1 β	153, monômero	CD121a (IL-1RI) e CD121b (IL-1RII)	Macrófagos, células epiteliais	Febre, ativação de células T, ativação de macrófagos	IL-1 β : resposta de fase aguda A12 prejudicada
	IL-1 RA	152, monômero	CD121a	Monócitos, macrófagos, neutrófilos, hepatócitos	Liga-se ao, mas não ativa o receptor da IL-1, atua como um antagonista natural da função da IL-1	IL-1RA: reduz a massa corporal, aumenta a sensibilidade a endotoxinas (choque séptico)
	IL-2 (fator de crescimento de célula T)	133, monômero	CD25 α CD122 β CD132 (γc)	Células T	Proliferação de células T	IL-2: desregula a proliferação de células T, colite IL-2R α : desenvolvimento incompleto das células T, autoimunidade IL-2R β : aumenta a autoimunidade das células T IL-2R γc : imunodeficiência combinada severa
	IL-3 (CSF multicolônias)	133, monômero	CD123, βc	Células T, células epiteliais tímicas	Ação sinérgica na hematopoiese precoce	IL-3: desenvolvimento alterado dos eosinófilos. A medula óssea não responde a IL-5; GM-CSF
	IL-4 (BCGF-1, BSF-1)	129, monômero	CD124, CD132 (γc)	Células T, mastócitos	Ativação de células B, mudança para IgE, induz diferenciação em células T_H2	IL-4: redução da síntese de IgE
	IL-5 (BCGF-2)	115, homodímero	CD125, βc	Células T, mastócitos	Crescimento de eosinófilos, diferenciação	IL-5: redução da IgE, síntese de IgG1 (em camundongos); redução dos níveis de IL-9, IL-10 e eosinófilos
	IL-6 (IFN- β 2, BSF-2, BCDf)	184, monômero	CD126, CD130	Células T, macrófagos, células endoteliais	Crescimento e diferenciação de células B e T, produção de proteínas de fase aguda, febre	IL-6: redução da reação de fase aguda, redução da produção de IgA
	IL-7	152, monômero*	CD127, CD132 (γc)	Células não-T	Crescimento de células pré-B e pré-T	IL-7 expansão tímica e de linfócitos precoce severamente prejudicada

*Podem atuar como dímeros.

Família	Citocina (nome alternativo)	Tamanho (número de aminoácidos e forma)	Receptores (c significa uma subunidade comum)	Células produtoras	Ações	Efeito da citocina ou do receptor (quando conhecido)
	IL-9	125, monômero	IL-9R, CD132 (γ c)	Células T	Atividade aumentada dos mastócitos estimula T_H2	Defeitos na expansão de mastócitos
	IL-10 (fator inibidor da síntese de citocina)	160, homodímero	IL-10R α +IL-10R β c (CRF2-4, IL-10R2)	Monócitos	Potente supressor das funções dos macrófagos	IL-10, IL-10R β c-: crescimento reduzido, anemia, enterocolite crônica
	IL-11	178, monômero	IL-11 R, CD130	Fibroblastos do estroma	Ação sinérgica com IL-3 e IL-4 na hematopoiese	IL-11R: decidualização prejudicada
	IL-12 (fator estimulador de células NK)	197 (p35) e 306 (p40c), heterodímero	IL-12R β 1c +IL-12R β 2	Macrófagos, células dendríticas	Ativa células NK, induz a diferenciação de células T CD4 em células semelhantes a T_H1	IL-12: defeito na produção de IFN- γ e nas respostas de células T_H1
	IL-13 (p600)	132, monômero	IL-13R, CD132 (γ c) (pode incluir também CD24)	Células T	Crescimento e diferenciação das células B, inibe a produção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos e células T_H1 , induz alergia e asma	IL-13: regulação defeituosa da resposta específica de isotipos
	IL-15 (fator de crescimento de células T)	114, monômero	IL-15R α , CD122, (IL-2R β) CD132 (γ c)	Muitas células não-T	Semelhante a IL-2, estimula o crescimento do epitélio intestinal, células T e NK, aumenta a sobrevivência de células T CD8 de memória	IL-15: número reduzido de células NK e células T CD8* de memória IL-15Ra: linfopenia
	IL-16	130, homotetrâmero	CD4	Células T, mastócitos, eosinófilos	Quimioatraentes para células T CD4, monócitos e eosinófilos, antiapoptótico para células T estimuladas por IL-2	
	IL-17A (mCTLA-8)	150, homodímero	IL17-AR (CD217)	T_H17 , células T CD8, células NK, células T γ : δ , neutrófilos	Induz a produção de citocinas pelas células epiteliais, endotélio e fibroblastos, próinflamatória	IL-17R: reduz a migração de neutrófilos ao local da infecção
	IL-17F (ML-1)	134, homodímero	IL17-AR (CD217)	T_H17 , células T CD8, células NK, células T γ : δ , neutrófilos	Induz a produção de citocinas pelas células epiteliais, pelo endotélio e por fibroblastos, próinflamatória	
	IL-18 (IGIF, fator indutor de interferon- α)	157, monômero	IL-1 Rrp (proteína relacionada ao IL-1R)	Macrófagos ativados e células de Kupffer	Induz a produção de IFN- γ pelas células T e células NK, promove indução de T_H1	Defeito nas atividades das células NK e respostas de células T_H1
	IL-19	153, monômero	IL-20R α +IL-20R β c	Monócitos	Induz expressão de IL-6 e TNF- α pelos monócitos	
	IL-20	152	IL-20R α +ILa10R β c; IL-22R α c +IL-10R β c;	Células T_H1	Estimula a proliferação dos queratinócitos e a produção de TNF- α	
	IL-21	133	IL-21 R +CD132 (γ c)	Células T_H2 , células T_H17 se desenvolvendo	Induz a proliferação de células B, T e NK	Aumenta a produção de IgE
	IL-22 (IL-TIF)	146	IL-22R α c+ IL-10R β c	Células NK	Induz proteínas de fase aguda no fígado, agentes pró-inflamatórios	
	IL-23	170 (p19) e 306 (p40c), heterodímero	IL-12R β 1 +IL-23R	Células dendríticas	Induz a proliferação de células T de memória, aumenta a produção de IFN- γ	Inflamação defeituosa
	IL-24 (MDA-7)	157	IL-22R α c +IL-10R β c; IL-20R α + IL-10R β c	Monócitos, células T	Inibe o crescimento de tumores	
	IL-25(IL-17E)	145	IL-17BR (IL-17Rh1)	Células T_H2 , mastócitos	Promove a produção de citocinas T_H2	Defeitos na resposta T_H2
	IL-26 (AK155)	150	IL-20R α +IL-10R β c	Células T (tipo 1), células NK		
	IL-27	142 (p28) e 209 (EBI3), heterodímero	WSX-1 +CD130c	Monócitos, macrófagos, células dendríticas	Induz IL-12R nas células T por meio da indução T-bet	EBI3: reduz células T NK WSX-1: super-reação à infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> e morte por inflamação

Família	Citocina (nome alternativo)	Tamanho (número de aminoácidos e forma)	Receptores (c significa uma subunidade comum)	Células produtoras	Ações	Efeito da citocina ou do receptor (quando conhecido)
	IL-28A, B (IFN- λ 2,3)	175	IL-28R α c +IL-10R β c		Antiviral	
	IL-29 (IFN- λ 1)	181	IL-28R α c +IL-10R β c		Antiviral	
	LIF (fator inibidor de leucemia)	179, monômero	LIFR, CD130	Estroma da medula óssea, fibroblastos	Manutenção de células-tronco embrionárias, semelhante a IL-6, IL-11, OSM	LIFR: morre durante ou logo após o nascimento; redução das células-tronco hematopoiéticas
	OSM (OM, oncostatina M)	196, monômero	OSMR ou LIFR, CD130	Células T, macrófagos	Estimula células do sarcoma de Kaposi, inibe o crescimento de mieloma	OSMR: regeneração defeituosa do fígado
Família TNF	TNF- α (caquectina)	157, trímeros	p55, (CD120a), p75 (CD120b)	Macrófagos, células NK, células T	Inflamação local, ativação endotelial	P55: resistência ao choque séptico, suscetibilidade a <i>Listeria</i> STNF α R: ataques febris periódicos
	LT- α (linfotoxina- α)	171, trímeros	p55, (CD120a), p75 (CD120b)	Células T, células B	Morte, ativação endotelial	LT- α : linfonodos ausentes, redução de anticorpos, aumento de IgM
	LT- β	Transmembrana, trimeriza com LT- α	LT β R ou HVEM	Células T, células B	Desenvolvimento de linfonodos	Desenvolvimento prejudicado de linfonodos periféricos, placas de Peyer e baço
	Ligante CD40 (CD40L)	Trímeros	CD40	Células T, mastócitos	Ativação de células B, mudança de classe	CD40L: fraca resposta de anticorpo, ausência de mudança de classe, redução da ativação de células T (síndrome de hiper IgM)
	Ligante Fas (FasL)	Trímeros	CD95 (Fas)	Células T, estroma(?)	Apoptose, citotoxicidade independente de Ca ²⁺	Fas, FasL: formas mutantes levam à linfoproliferação e auto-imunidade
	Ligante CD27 (CD27L)	Trímeros(?)	CD27	Células T	Estimula a proliferação de células T	
	Ligante CD30 (CD30L)	Trímeros(?)	CD30	Células T	Estimula a proliferação de células T e B	CD30: aumenta o tamanho do timo, alorreatividade
	4-1BBL	Trímeros(?)	4-1BB	Células T	Coestimula células T e B	
	Trail (APO-2L)	281, trímeros	DR4, DR5, DCR1, DCR2 e OPG	Células T, monócitos	Apoptose de células T ativadas e células tumorais	Fenótipo de suscetibilidade a tumor
	OPG-L (RANK-L)	316, trímeros	RANK/OPG	Osteoblastos, células T	Estimula osteoclastos e reabsorção óssea	OPG-L: osteopetrótica raquítica e sem dente OPG: osteoporose
	APRIL	86	TAC1 ou BCMA	Células T ativadas	Proliferação de células B	Defeito na mudança de IgA
	LIGHT	240	HVEM, LT, R	Células T	Ativação de células dendríticas	Expansão de células T CD8 ⁺ prejudicada
	TWEAK	102	TWEAKR (Fn14)	Macrófagos, células EBV transformadas	Angiogênese	
	BAFF (CD257, BlyS)	153	TAC1 e BCMA ou BR3	Células B	Proliferação de células B	BAFF: disfunção de células B
Indeterminado	TGF- β 1	112, homo e heterodímero	TGF- β R	Condrócitos, monócitos, células T	Inibe o crescimento celular, anti-inflamatório, induz mudança para a produção de IgA	TGF- β : inflamação letal
	MIF	115, monômero	MIF-R	Células T, células pituitárias	Inibe a migração de macrófagos, estimula a ativação de macrófagos, induz a resistência a esteroides	MIF: resistência ao choque séptico, hiporresponsiva a bactérias Gram-negativas

Apêndice IV. Quimiocinas e seus receptores

Nomes sistemáticos das quimiocinas	Nomes comuns	Cromossoma	Célula-alvo	Receptor específico
CXCL (⁺ELR⁺)				
1	GRO α	4	Neutrófilo, fibroblasto, célula de melanoma	CXCR2
2	GRO β	4	Neutrófilo fibroblasto, célula de melanoma	CXCR2
3	GRO γ	4	Neutrófilo fibroblasto, célula de melanoma	CXCR2
5	ENA-78	4	Neutrófilo, célula endotelial	CXCR2>>1
6	GCP-2	4	Neutrófilo, célula endotelial	CXCR2>1
7	NAP-2 (PBP/CTAP-III/ β -B44TG)	4	Fibroblasto, neutrófilo, célula endotelial	CXCR2
8	IL-8	4	Neutrófilo, basófilo, CD8, subpopulações de célula T, células endoteliais	CXCR1,2
14	<i>BRAK/bolekine</i>	5	Célula T, monócito, célula B	Desconhecido
15	<i>Lungkine/WECH</i>	5	Neutrófilo, célula epitelial, célula endotelial	Desconhecido
(⁻ELR⁻)				
4	PF4	4	Fibroblasto, célula endotelial	CXCR3B (processamento alternativo)
9	Mig	4	Célula T ativada ($T_H1 > T_H2$), célula NK, célula B, célula endotelial, célula dendrítica plasmacitoide	CXCR3A e B
10	IP-10	4	Célula T ativada ($T_H1 > T_H2$), célula NK, célula B, célula endotelial	CXCR3A e B
11	I-TAC	4	Célula T ativada ($T_H1 > T_H2$)	CXCR3 e B, CXCR7
12	SDF-1 α/β	10	Célula de medula óssea CD3 $^+$, timócito, monócito/macrófago, célula T virgem ativada, célula B, célula plasmática, células dendríticas imaturas, neutrófilos, células dendríticas maduras, célula dendrítica plasmacitoides	CXCR4, CXCR7
13	BLC/BCA-1	4	Células B virgens, célula T CD4 ativada, células dendríticas imaturas, células dendríticas maduras	CXCR5>>CXCR3
16	(nenhum)	17	Célula T ativada, célula T NK, células endoteliais	CXCR6
CCL				
1	I-309	17	Neutrófilo (somente TCA-3), célula T, monócito	CCR8
2	MCP-1	17	Célula T, monócito, basófilo, célula dendrítica imatura, células NK	CCR2
3	MIP-1 α	17	Monócito/macrófago, célula T ($T_H1 > T_H2$), célula NK, basófilo, célula dendrítica imatura, eosinófilo, neutrófilo, astrócito, fibroblasto, osteoclasto	CCR1, 5
4	MIP-1 β	17	Monócito/macrófago, célula T ($T_H1 > T_H2$), célula NK, basófilo, célula dendrítica imatura, eosinófilo, célula B,	CCR5>>1
5	RANTES	17	Monócito/macrófago, célula T (célula T de memória > célula T; $T_H1 > T_H2$), célula NK, basófilo, eosinófilo, célula dendrítica imatura, célula NK, basófilo, eosinófilo, célula dendrítica	CCR1, 3, 5
6	C10/MRP-1	11 (somente camundongo)	Monócito, célula B, célula T CD4 $^+$, célula NK	CCR1
7	MCP-3	17	Célula T, monócito, eosinófilo, basófilo, célula dendrítica imatura, célula NK	CCR1, 2, 3, 5, 10
8	MCP-2	17	Célula T, monócito, eosinófilo, basófilo, célula dendrítica imatura, célula NK	CCR2, 3, 5>1
9	MRP-2/MIP-1 γ	11 (somente camundongo)	Célula T, monócito, adipócito	CCR1
11	Eotaxina	17	Eosinófilo, basófilo, célula T $_{H2}$	CCR3>>CCR5
12	MCP-5	11 (somente camundongo)	Eosinófilo, monócito, célula T, célula B	CCR2
13	MCP-4	17	Célula T, monócito, eosinófilo, basófilo, célula dendrítica	CCR1, 2, 3>5

Nomes sistemáticos das quimiocinas	Nomes comuns	Cromossoma	Célula-alvo	Receptor específico
14a	HCC-1	17	Monócito	CCR1, 5
14b	HCC-3	17	Monócito	Desconhecido
15	MIP-5/HCC-2	17	Célula T, monócito, eosinófilo, célula dendrítica	CCR1, 3
16	HCC-4/LEC	17	Monócito, célula T, célula NK, célula dendrítica imatura	CCR1, 2, 5
17	TARC	16	Célula T ($T_H2 > T_H1$), célula dendrítica imatura, timócito, célula T reguladora ($T_H1 > T_H2$)	CCR4>>8
18	DC-CK1/PARC	17	Célula T virgem > célula T ativada, célula dendrítica imatura, células B da zona do manto	Desconhecido
19	MIP-3 β /ELC	9	Célula T virgem, célula dendrítica madura, célula B	CCR7
20	MIP-3 α /LARC	2	Célula T (célula T de memória > célula T), célula mononuclear de sangue periférico, célula dendrítica imatura, células B ativadas, células T NK	CCR6
21	6Ckine/SLC	9	Célula T virgem, célula B, timócito, célula NK, célula dendrítica madura	CCR7
22	MDC	16	Célula dendrítica imatura, célula NK, célula T ($T_H1 > T_H2$), timócito, células endoteliais, monócito, célula T reguladora	CCR4
23	MPIF-1/CK- β /8	17	Monócito, célula T, neutrófilo em repouso	CCR1, 5
24	Eotaxina-2/ MPIF-2	7	Eosinófilo, basófilo, célula T	CCR3
25	TECK	19	Macrófago, timócito, célula dendrítica, linfócito intraepitelial, célula plasmática IgA ⁺ D118	CCR9
26	Eotaxina-3	7	Eosinófilo, basófilo, fibroblasto	CCR3
27	CTACK	9	Alojamento na pele de célula T de memória, célula B	CCR10
28	MEC	5	Célula T, eosinófilo, célula IgA ⁺ B	CCR10>3
C e CX3C				
XCL 1	Linfotactina	1 (1)	Célula T, célula NK	XCR1
XCL 2	SCM-1 β	1	Célula T, célula NK	XCR1
CX3CL 1	Fractalquina	16	Célula T ativada, monócito, neutrófilo, célula NK, célula dendrítica imatura, mastócitos, astrócitos, neurônios	CX3CR1

As localizações cromossômicas referem-se ao homem. As quimiocinas para as quais não há homólogo no homem estão descritas com as localizações cromossômicas em camundongos.

† ELR refere-se aos três aminoácidos que precedem o primeiro resíduo de cisteína do motivo CXC. Se esses aminoácidos forem Glu-Leu-Arg (isto é, ELR+), então a quimiocina é quimiotática para neutrófilos. Se forem outros aminoácidos (ELR-), então a quimiocina é quimiotática para linfócitos.

Apêndice V. Constantes imunológicas

Análise dos componentes celulares do sistema imune humano			
	Células B	Células T	Fagócitos
Número normal (x10 ⁹ /L de sangue)	Aproximadamente 0,3	Total 1,0–2,5 CD4 0,5–1,6 CD8 0,3–0,9	Monócitos 0,15–0,6 Leucócitos polimorfonucleados Neutrófilos 3,00–5,5 Eosinófilos 0,05–0,25 Basófilos 0,02
Medida das funções <i>in vivo</i>	Níveis séricos de Ig Níveis de anticorpos específicos	Teste cutâneo	—
Medida das funções <i>in vitro</i>	Indução da produção de anticorpo em resposta ao mitógeno erva do cancro	Proliferação de células T em resposta à fito-hemaglutinina ou ao toxoide tetânico	Fagocitose Captura de <i>Nitroblue tetrazolium</i> Morte bacteriana intracelular
Defeitos específicos	Ver Figura 11.8	Ver Figura 11.8	Ver Figura 11.8

Análise dos componentes humorais do sistema imune humano					
	Imunoglobulinas				Complemento
Componente	IgG	IgM	IgA	IgE	
Níveis normais	600–1.400 mg/L	40–345 mg/L	60–380 mg/L	0–200 IU/mL	CH ₅₀ de 125–300 IU/mL

Biografias

Emil von Behring (1854-1917): descobriu o anticorpo antitoxina juntamente com Shibasaburo Kitasato.

Baruj Benacerraf (1920-): descobriu os genes da resposta imune e colaborou na primeira demonstração da restrição ao MHC.

Jules Bordet (1870-1961): descobriu o complemento como um componente do soro normal, sensível à temperatura, que aumenta o potencial antimicrobiano de anticorpos específicos.

Frank MacFarlane Burnet (1899-1985): propôs a primeira hipótese usualmente aceita da seleção clonal da resposta imune adaptativa.

Jean Dausset (1916-): foi o pioneiro no estudo do complexo de histocompatibilidade principal ou HLA humano.

Peter Doherty (1940-) e **Rolf Zinkernagel** (1944-): mostraram que o reconhecimento do antígeno pelas células T é restrito ao MHC e assim estabeleceram o papel biológico das proteínas codificadas pelo complexo de histocompatibilidade principal, levando ao entendimento do processamento do antígeno e sua importância no reconhecimento do antígeno pelas células T.

Gerald Edelman (1929-): realizou descobertas decisivas sobre a estrutura das imunoglobulinas, incluindo a primeira sequência completa de uma molécula de anticorpo.

Paul Ehrlich (1854-1915): foi o primeiro a formular a teoria da imunidade e propôs a famosa teoria da cadeia lateral da formação do anticorpo que apresenta semelhanças surpreendentes com a atual proposta sobre os receptores de superfície.

James Gowans (1924-): descobriu que a imunidade adaptativa é mediada pelos linfócitos dirigindo a atenção dos imunologistas a estas pequenas células.

Michael Heidelberger (1888-1991): desenvolveu o ensaio quantitativo da precipitação, renunciando a era da imun química quantitativa.

Charles A. Janeway, Jr. (1945-2003): reconheceu a importância da coestimulação para o início da resposta imune adaptativa. Ele previu a existência de receptores do sistema imune inato que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos que iniciam a ativação do sistema imune adaptativo. Em seu laboratório foi descoberto o primeiro receptor semelhante ao Toll de mamíferos que apresentava esta função. Ele também foi o principal autor original deste livro-texto.

Edward Jenner (1749-1823): descobriu a proteção do homem contra a infecção da varíola pela vacinação com a varíola bovina ou vírus da vacínia, criando a área da imunologia.

Niels Jerne (1911-1994): desenvolveu o ensaio de placa hemolítica e várias importantes teorias imunológicas, incluindo a antiga versão da seleção clonal, a qual

previa que os receptores dos linfócitos seriam inerentemente polarizados ao reconhecimento do MHC e a rede de idiotipos.

Shibasaburo Kitasato (1852-1931): descobriu os anticorpos, em colaboração com Emil Von Behring.

Robert Koch (1843-1910): definiu os critérios necessários para caracterizar uma doença infecciosa, conhecidos como o postulado de Koch.

Georges Köhler (1946-1995): pioneiro na produção de anticorpos monoclonais a partir de células híbridas produtoras de anticorpos, juntamente com César Milstein.

Karl Landsteiner (1868-1943): descobriu os antígenos do grupo sanguíneo ABO. Ele também desenvolveu estudos detalhados sobre a especificidade da ligação de anticorpos usando haptenos como modelo de antígenos.

Peter Medawar (1915-1987): usou enxertos de pele para mostrar que a tolerância é uma característica adquirida das células linfoides, um ponto importante na teoria da seleção clonal.

Elie Metchnikoff (1845-1916): foi o primeiro defensor da imunologia celular focando seus estudos no papel central da fagocitose na defesa do hospedeiro.

César Milstein (1927-2002): pioneiro na produção de anticorpos monoclonais com Georges Köhler.

Louis Pasteur (1822-1895): microbiologista e imunologista francês que validou o conceito de imunização estudado pioneiramente por Jenner. Ele preparou vacinas contra raiva e cólera de galinhas.

Rodney Porter (1917-1985): determinou a estrutura peptídica das moléculas de anticorpos fornecendo a base para análise por sequenciamento de proteínas.

Ignác Semmelweis (1818-1865): Físico húngaro-alemão que primeiro determinou a conexão entre a higiene hospitalar e doenças infecciosas, febre puerperal e, consequentemente introduziu a assepsia na prática da medicina.

George Snell (1903-1996): determinou a genética do complexo de histocompatibilidade principal murino e produziu as linhagens congênicas necessárias para suas análises biológicas, fornecendo a base para o atual conhecimento sobre o papel do MHC na biologia da célula T.

Susumu Tonegawa (1939-): descobriu a recombinação somática dos genes dos receptores imunes na qual baseia-se a geração da diversidade de anticorpos e receptores de células T do homem e camundongos.

Don C. Wiley (1944-2001): resolveu a primeira estrutura cristalina de uma proteína do MHC de classe I proporcionando uma extraordinária compreensão sobre como as células T reconhecem seus antígenos no contexto das moléculas do MHC.

Glossário

ϵ : a cadeia pesada da IgE.

12/23: regra que diz que os segmentos gênicos de imunoglobulinas ou os receptores de células T podem unir-se somente se um deles possuir uma sequência de sinais de reconhecimento com 12 pares de bases e o outro possuir um espaçador de 23 pares de bases.

4-1BB: membro da família do receptor de TNF que se liga especificamente ao ligante 4-1BB.

α : no contexto das imunoglobulinas, α é o tipo de cadeia pesada da IgA. Outras cadeias denominadas α também são encontradas em outras proteínas, por exemplo, nas moléculas do MHC e nos receptores de células T.

Absorção: remoção dos anticorpos específicos para um dado antígeno presentes em um soro; indicada para tornar o soro específico para outro antígeno (ou antígenos).

ADCC: ver **Citotoxicidade mediada por células anticorpo-dependente**.

Adenoides: formadas por tecido linfóide associado a mucosas e localizadas na cavidade nasal.

Adjuvante: qualquer substância que incrementa a resposta imune face a um antígeno com o qual é misturada.

Adressinas vasculares: moléculas de células endoteliais às quais se ligam moléculas de adesão leucocitária; têm papel-chave no alojamento seletivo de leucócitos a determinados sítios do corpo.

Afinidade: força de ligação de uma molécula a outra em um único sítio, tal como a união de um fragmento Fab monovalente do anticorpo a um antígeno monovalente (ver também **Avidéz**).

Agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X (XLA): distúrbio genético no qual o desenvolvimento dos linfócitos B cessa na fase de pré-célula B, não sendo formados linfócitos B ou anticorpos. A doença deve-se a um defeito no gene que codifica a tirosina quinase Btk.

Aglutinação: agrupamento de partículas, usualmente por moléculas de anticorpo que ligam a antígenos presentes na superfície de partículas adjacentes. Tais partículas são ditas **aglutinina**.

AID: ver **Citidina desaminase induzida por ativação**.

AIDS: ver **Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)**.

Alelos: variantes de um único locus genético.

Alérgenos: antígenos que produzem reações alérgicas ou de hipersensibilidade.

Alergia: reação sintomática face a um antígeno ambiental normalmente inócuo. Resulta da interação do antígeno com o anticorpo ou com células T instruídas produzidas pela exposição prévia ao mesmo antígeno.

Alergia ocupacional: quando o trabalho exercido por uma pessoa induz alergia.

Alergia tipo inata: produção ou exacerbação de uma resposta semelhante à hipersensibilidade a um antígeno em que a resposta imune inata leva à ativação dos receptores semelhantes ao Toll.

Aloanticorpos: anticorpos produzidos contra antígenos (aloantígeno) de outro membro de uma mesma espécie.

Aloenxerto: enxerto de tecido de um doador alogênico ou estranho da mesma espécie; tais enxertos são invariavelmente rejeitados, a menos que o receptor seja imunodeprimido.

Alogênicos: dois indivíduos ou duas linhagens de camundongos que diferem em seu MHC são ditos alogeneicos. O termo também pode ser utilizado para as diferenças alélicas em outros *loci*. A rejeição dos tecidos enxertados de doadores não-relacionados normalmente resulta nas respostas de células T a moléculas do MHC alogênicas (aloantígenos) expressas pelos tecidos enxertados. Ver também **Enxerto singênico e Xenogênico**.

Alorreatividade: descreve o estímulo de células T por moléculas MHC estranhas; marca o reconhecimento do MHC alogênico. Estas respostas são também chamadas de **alorreação**.

Alorreconhecimento direto: de um tecido enxertado envolve as células apresentadoras de antígeno do doador que deixam o enxerto, migram pela linfa até os linfonodos regionais e ativam as células T do hospedeiro com os receptores de células T correspondentes.

Alorreconhecimento indireto: de um tecido enxertado envolve a captação de proteínas alogênicas pelos recipientes celulares com presença de antígenos e sua apresentação às células T por moléculas do MHC próprio.

Alotipos: polimorfismos alélicos detectados por anticorpos específicos para os produtos dos genes polimórficos; em imunologia, as diferenças **alotípicas** nas regiões constantes das moléculas de imunoglobulinas foram importantes para que se decifrasse a genética das imunoglobulinas.

ALPS: ver **Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS)**.

Aminopeptidase associada ao retículo endoplasmático associada ao processamento do antígeno (ERAAP): enzima do retículo endoplasmático que corta longos polipeptídeos em tamanhos que possam ser ligados às moléculas do MHC de classe I.

Anafilaxia sistêmica: trata-se da mais perigosa forma de hipersensibilidade imediata. Envolve o antígeno que, na corrente circulatória, estimula os mastócitos em todo o corpo. A ativação dessas células causa vasodilatação disseminada, acúmulo de líquidos nos tecidos, edema de glote e, com frequência, morte.

Anafilotoxinas: são pequenos fragmentos de proteínas complementares liberados por clivagem durante a ativação do complemento. Estes pequenos fragmentos são reconhecidos por receptores específicos e recrutam fluidos e células inflamatórias para os locais de sua liberação. Os fragmentos C5a, C3a e C4a são todos anafilotoxinas, enumerados em ordem decrescente de potência *in vivo*.

Análise imunoabsorvente ligada à enzima (ELISA): trata-se de um teste sorológico no qual o antígeno ou o anticorpo ligado é detectado por uma enzima conjugada que converte um substrato incolor em um produto corado. A ELISA é muito utilizada tanto na biologia e na medicina quanto na imunologia.

Análise Scatchard: análise matemática do equilíbrio de ligação, o que possibilita serem determinadas a afinidade e a valência de uma interação receptor-ligante.

Anemia aplásica: falha das células-tronco da medula óssea que faz cessar a formação de todos os elementos celulares do sangue, podendo ser tratada por meio de transplante de medula.

Anemia hemolítica autoimune: condição patológica com níveis baixos de hemácias (anemia), os quais se devem aos anticorpos que se ligam aos antígenos eritrocitários de superfície e marcam a célula vermelha para a destruição.

Anergia: estado de não-responsividade ao antígeno. Indivíduos são ditos **anérgicos** quando não conseguem produzir reações de hipersensibilidade tardia (tipo IV), enquanto as células T e B são chamadas anérgicas quando não podem responder ao seu antígeno específico sob condições ideais de estímulo.

Anticorpo anti-idiotipo: anticorpos produzidos contra determinantes antigênicos únicos para as regiões variáveis de um único anticorpo.

Anticorpos: proteínas plasmáticas que se ligam especificamente a substâncias conhecidas como antígenos. Cada molécula de anticorpo possui uma estrutura única que a permite ligar-se especificamente ao seu antígeno correspondente, mas todos os anticorpos apresentam a mesma estrutura geral e são conhecidos como imunoglobulinas, ou Igs. Os anticorpos são produzidos por células plasmáticas em resposta a uma infecção ou imunização e ligam-se e neutralizam patógenos ou os preparam para serem fagocitados ou destruídos pelas células fagocitárias.

Anticorpos anti-imunoglobulina: ver **Anticorpos anti-isotipo**

Anticorpos anti-isotipo: anticorpos contra características universais de um determinado isotipo da região constante (como γ ou μ) de uma espécie que são produzidos pela imunização com esse isotipo, de um membro de outra espécie. Estes anticorpos irão se ligar a qualquer anticorpo daquele isotipo e são, portanto, úteis para a detecção de moléculas de anticorpos ligadas em imunossaios ou outras aplicações.

Anticorpos de depleção: anticorpos monoclonais imunossupressores que ativam a destruição dos linfócitos *in vivo*. Utilizados para o tratamento dos episódios de rejeição aguda de enxertos.

Anticorpos monoclonais: anticorpos produzidos por um único clone de linfócitos B. Tais anticorpos são usualmente produzidos por células híbridas produtoras de anticorpos a partir da fusão de células de mieloma não-secretoras com células esplênicas imunes.

Anticorpos não-depletore: desenvolvidos para bloquear a imunossupressão da função de proteínas-alvo nas células sem causar a destruição celular.

Anticorpos naturais: anticorpos produzidos pelo sistema imune na falta de uma infecção aparente. Eles têm uma especificidade ampla para autoantígenos e antígenos microbianos; podem reagir com muitos patógenos e podem ativar o complemento.

Anticorpos neutralizantes: anticorpos capazes de inibir a infectividade de um vírus ou a toxicidade de uma toxina; esse processo de inativação é chamado de neutralização.

Antígeno: qualquer molécula que pode se ligar especificamente a um anticorpo. Seu nome deriva da propriedade de gerar anticorpos. Alguns antígenos, contudo, não o fazem por si mesmos, reservando-se a designação de imunógenos apenas para aqueles antígenos que podem induzir a produção de anticorpos.

Antígeno funcional de leucócitos (LFAs): moléculas de adesão celular inicialmente definidas por anticorpos monoclonais. O **LFA-1** é uma β -integrina; o **LFA-2** (agora também conhecida como CD2) é um membro da superfamília de imunoglobulinas como o **LFA-3**, agora chamado CD58. O **LFA-1** é importante na adesão dos linfócitos T às células endoteliais e células apresentadoras de antígeno.

Antígeno leucocitário humano: ver **HLA (human leucocyte antigen)**.

Antígeno receptor de células T: ver **Receptor de células T (TCR)**.

Antígeno Rhesus ou antígeno de grupo sanguíneo Rh: consiste em um antígeno de membrana de eritrócitos, também identificado em células de macacos *rhesus*. Os anticorpos anti-Rh não aglutinam eritrócitos humanos, de modo que devem ser detectados pelo teste de Coombs.

Antígenos de grupos sanguíneos: moléculas da superfície de células vermelhas do sangue, detectáveis por anticorpos de outros indivíduos. Os principais antígenos de grupo sanguíneo são conhecidos como ABO e Rh (*rhesus*), sendo rotineiramente empregados na tipagem em bancos de sangue. Existem muitos outros antígenos de grupo sanguíneo.

Antígenos de histocompatibilidade (antígenos H): conhecidos como antígenos de histocompatibilidade principal quando codificam proteínas (as moléculas do MHC) que apresentam peptídeos estranhos para as células T e como antígenos H menores quando apresentam autopeptídeos polimórficos para células T. Ver também **Histocompatibilidade**.

Antígenos de linfócitos cutâneos (CLA): molécula de superfície celular envolvida no direcionamento dos linfócitos à pele em humanos.

Antígenos de transplante tumor-específicos (TSTA): os tumores transplantados em receptores singênicos podem crescer progressivamente ou podem ser rejeitados pelo reconhecimento pelas células T de antígenos de transplante tumor-específicos (TSTA) ou **antígenos de rejeição de tumor**. Estes antígenos são peptídeos de proteínas celulares mutantes ou superexpressas, ligadas a moléculas MHC de classe I na superfície celular do tumor.

Antígenos menores de histocompatibilidade (antígenos H menores): peptídeos de proteínas celulares polimórficas ligadas a moléculas MHC que podem levar à rejeição do enxerto quando forem reconhecidos por linfócitos T.

Antígenos muito tardios (VLA, *very late antigens*): constituem membros da família $\beta 1$ de integrinas, envolvidas nas interações célula-célula e célula-matriz. Alguns VLAs são importantes na migração de leucócitos e linfócitos.

Antígenos próprios: antígenos do organismo do próprio indivíduo. Os linfócitos selecionados durante seus estágios de maturação pela reatividade contra os antígenos próprios e aqueles que respondem sofrem apoptose.

Antígenos timo-dependentes ou TD: alguns antígenos evocam respostas apenas em animais ou pessoas que têm células T; estes antígenos são conhecidos como **antígenos timo-dependentes** ou **TD**. Outros antígenos, por sua vez, podem levar à produção de anticorpos na ausência de células T e são chamados de **antígenos timo-independentes** ou **TI**. Estes últimos são divididos em dois tipos: os **antígenos TI-1**, que possuem atividade intrínseca de ativação de células B, e os **antígenos TI-2**, que parecem ativar os linfócitos B por terem múltiplos epítopos idênticos que interligam com o receptor de linfócito B.

Antissoro: componente fluido do sangue coagulado de um indivíduo imune que contém anticorpos contra a molécula usada para imunizá-lo. Os antissoros contêm coleções heterogêneas de anticorpos, que reagem com o antígeno imunizante, mas cada um tem sua própria estrutura, seu próprio epítipo no antígeno e seu próprio conjunto de reações cruzadas. Essa heterogeneidade torna cada antissoro único.

Antivenina: picadas por cobras venenosas podem ser tratadas pela identificação da cobra e pela injeção de uma antivenina específica para aquele veneno.

AP1: fator de transcrição produzido como resultado da sinalização intracelular de um receptor de antígeno de linfócito.

APECED: ver **Distrofia de poliendocrinopatia-candidíase ectodérmica autoimune**.

Apêndice cecal: tecido linfóide associado ao intestino, localizado na porção inicial do cólon.

Apoptose (ou morte celular programada): forma de morte celular na qual se ativa um programa interno de morte. Caracteriza-se pela degradação do DNA nuclear, sua degeneração e condensação, além da fagocitose dos resíduos celulares. As células em proliferação sofrem, com frequência, a apoptose, que é um processo natural no desenvolvimento, e os linfócitos proliferantes sofrem elevadas taxas de apoptose no desenvolvimento e durante as respostas imunes. A morte celular programada contrasta com a necrose, morte exógena, que ocorre em situações como o envenenamento e a anoxia.

Apresentação cruzada: ocorre quando as proteínas extracelulares capturadas pelas células dendríticas dão origem a peptídeos apresentados pelas moléculas

do MHC de classe I. Isso permite que o antígeno, de fontes extracelulares, seja apresentado por moléculas do MHC de classe I e ative as células T CD8.

Apresentação do antígeno: descreve a exibição do antígeno como fragmentos peptídicos ligados a moléculas MHC na superfície de uma célula; todas as células T reconhecem o antígeno apenas quando ele é assim apresentado.

Área de células T: estas áreas nos órgãos linfoides periféricos são enriquecidas por células T virgens e são distintas das zonas de células B e de elementos estromais. São os locais onde a resposta imune adaptativa é iniciada.

Área paracortical: área de células T dos linfonodos, justamente abaixo do córtex folicular, formada primariamente por células B.

Artefato de certeza: refere-se a dados que demonstram alguns achados, mas são errôneos, pois foram selecionados de forma viesada.

Artemis: endonuclease envolvida no rearranjo gênico que produz genes funcionais de imunoglobulinas e de receptores de células T.

Artrite piogênica, pioderma gangrenosa e acne (PAPA): síndrome autoinflamatória hereditária devida a mutações em uma proteína que interage com a pirina.

Artrite reumatoide: doença articular inflamatória comum, provavelmente causada por uma resposta autoimune. Esta enfermidade é acompanhada pela produção do **fator reumatoide**, uma IgM anti-IgG que também pode ser produzida em respostas imunes normais.

Asma alérgica: é a constrição da árvore brônquica e dificuldade de respiração causada por uma reação alérgica frente a um antígeno inalado.

Ataxia Teleangiectasia (AT): doença caracterizada por andar cambaleante, múltiplos vasos sanguíneos desorganizados e imunodeficiência de uma proteína chamada ATM, que contém uma quinase importante na sinalização das quebras na dupla fita de DNA.

Atenuador de linfócitos T e B (BLTA): receptor inibidor relacionado ao CD28 expresso pelas células B e T.

Ativação de macrófagos: aumento da capacidade dos macrófagos de matar patógenos engolfados e produzir citocinas após sua interação antígeno-específica com uma célula T efetora.

Ativação endotelial: mudanças que ocorrem na parede endotelial dos pequenos vasos sanguíneos como resultado da inflamação, como aumento da permeabilidade e da produção de moléculas de adesão celular e citocinas.

Ativação policlonal: o antígeno ativa linfócitos específicos, enquanto todos os mitógenos, por definição, ativam a maioria ou todos os linfócitos, em um processo conhecido como ativação policlonal, uma vez que envolve múltiplos clones de especificidade diversa. Esses mitógenos são chamados de **mitógenos policlonais**.

Atopia: tendência aumentada, observada em algumas pessoas, em produzir reações de hipersensibilidade (normalmente mediada por anticorpos IgE) contra substâncias inócuas.

Autoanticorpos: anticorpos específicos para substâncias próprias do hospedeiro.

Autoantígeno: antígenos próprios contra os quais o sistema imune produz uma resposta.

Autoenxerto: enxerto de tecido de um local para outro no mesmo indivíduo.

Autofagia: digestão e degradação das próprias organelas e proteínas celulares nos lisossomos. Pode ser uma via pela qual as proteínas citosólicas podem ser processadas para a apresentação nas moléculas MHC de classe II.

Autoimunidade sistêmica ou doença autoimune sistêmica: compreende a produção de anticorpos contra constituintes próprios comuns. A principal causa de patologia na autoimunidade sistêmica é a deposição de complexos imunes. O exemplo clássico de uma doença autoimune sistêmica é o **lúpus eritematoso sistêmico**, no qual os autoimunes contra DNA, RNA e proteínas associadas

aos ácidos nucleicos formam complexos imunes que danificam pequenos vasos sanguíneos.

Autorreatividade: descreve as respostas imunes contra antígenos próprios.

Autotolerância: falha na realização de uma resposta imune contra os antígenos do próprio corpo.

Avidez: soma total da força de ligação de duas moléculas ou células através de múltiplos sítios. Diferencia-se da afinidade, pois esta é a força de ligação de um sítio molecular ao seu ligante.

Azotioquina: poderoso fármaco imunossupressor convertida em sua forma ativa *in vivo*, matando rapidamente, então, as células em proliferação, inclusive os linfócitos que respondem aos tecidos enxertados.

β_2 -microglobulina: a cadeia leve das proteínas do MHC de classe I é chamada β_2 -microglobulina. Elas ligam-se não covalentemente a cadeia pesada ou cadeia α .

B7: as principais moléculas coestimuladoras de células T são as **B7.1 (CD80)** e as **B7.2 (CD86)**, membros muito relacionados aos genes das superfamílias das imunoglobulinas e ambas ligam a molécula CD28 nas células T. Elas são expressas diferencialmente em várias células apresentadoras de antígeno. As **moléculas B7** referem-se tanto às B7.1 quanto às B7.2.

B7-RP: ligante para as moléculas B7.

Baço: órgão que contém uma polpa vermelha, envolvida na remoção de células sanguíneas envelhecidas, e uma polpa branca de células linfoides, que responde aos antígenos trazidos pelo sangue.

Bactérias: muitas doenças infecciosas são causadas por bactérias, microrganismos procarióticos, existentes como muitas espécies e linhagens diferentes. As bactérias podem se desenvolver nas superfícies corporais, nos espaços extracelulares, nas vesículas intracelulares ou no citosol; diferentes espécies bacterianas causam doenças infecciosas também diferentes.

Bactérias encapsuladas: têm espessas coberturas de carboidratos que as protegem contra a fagocitose. Podem causar infecções extracelulares e são efetivamente ingeridas e destruídas pelos fagócitos apenas quando anteriormente recobertas com anticorpo e complemento.

Bactérias pirogênicas: bactérias com grandes cápsulas de difícil ingestão pelos fagócitos. Tais bactérias encapsuladas frequentemente produzem pus no local da infecção, sendo então chamadas **bactérias pirogênicas** ou **bactérias formadoras de pus**. Organismos pirogênicos costumavam matar muitos jovens; atualmente, essas infecções estão limitadas aos idosos.

Bainha linfóide periarteriolar (PALS): parte da região interna da polpa branca do baço; contém, principalmente, células T.

Balsas lipídicas: pequenas áreas da membrana celular ricas em colesterol, relativamente resistentes à solubilização com detergentes suaves.

BALT: ver **Tecido linfóide associado aos brônquios**.

Basófilos: leucócitos que contêm grânulos coráveis por corantes básicos; acredita-se terem função similar a dos mastócitos.

Bb: grande fragmento ático do componente do complemento do fator B. É produzido se o fator B é capturado pela C3b ligada e clivado pelo fator D. Bb permanece associado ao C3b e é uma serina protease componente da via alternativa da C3 convertase.

Bcl-2: proteína que protege as células da apoptose ligando-se à membrana mitocondrial. Ela é codificada pelo gene *bcl-2*, o qual foi descoberto no ponto de quebra de uma translocação cromossômica oncogênica na leucemia de célula B.

Biblioteca de expressão em fago: fagos semelhantes a anticorpos podem ser produzidos pela clonagem de genes de região V de imunoglobulinas em fagos filamentosos, que, então, expressam domínios ligadores do antígeno em suas superfícies, formando uma biblioteca de expressão em fago. O fago antígeno-ligante pode ser replicado em bactérias e utilizado como anticorpos, técnica que está

sendo empregada no desenvolvimento de novos anticorpos de qualquer especificidade.

Bibliotecas de expressão de antígenos: bibliotecas de clones de cDNA em vetores de expressão ou em bacteriófagos codificando sequências peptídicas aleatórias que podem ser expressas como parte da cobertura do fago. Elas são usadas para identificar os alvos de anticorpos específicos e, em alguns casos, os alvos de células T.

BLIMP-1 (proteína de maturação induzida por linfócito B-1): um repressor de transcrição que atua nos plasmoblastos, direcionando sua diferenciação em células plasmáticas.

BIK: ver **Tirosina quinase**.

BLNK (proteína adaptadora de célula B): proteína de arcabouço de células B que recruta proteínas envolvidas na via de sinalização intracelular do receptor de antígeno.

Bolsa de Fabricius: nas aves, é o local de desenvolvimento das células B.

Bolsa tímica: tecido onde o estroma tímico se desenvolve durante a embriogênese.

Bradicinina: peptídeo vasoativo produzido como resultado de danos nos tecidos; atua como um mediador inflamatório.

c-SMAC: ver **Complexo de adesão supramolecular**.

C3 convertase: a produção da enzima C3 convertase na superfície do patógeno ou da célula é um passo crucial na ativação do complemento. A via clássica e da lectina da C3 convertase é formada pelo C4b complexado à membrana com a protease C2b. A via alternativa da ativação do complemento usa uma convertase C3 homóloga, formada pela C3b ligada à membrana, complexada com a protease Bb. Essas C3 convertases têm a mesma atividade, catalizando a deposição de um grande número de moléculas C3b que se ligam covalentemente à superfície do patógeno, levando à opsonização e ativação da cascata efetora que causa lesões na membrana.

C3b: o fragmento do complemento C3b é o principal produto da enzima C3 convertase e a principal molécula efetora do sistema do complemento. Ela possui uma ligação tioéster altamente reativa que o permite ligar-se covalentemente à superfície na qual ele foi gerado. Uma vez ligado, ele atua como opsonina para promover a destruição do patógeno pelos fagócitos e a remoção dos complexos imunes. O C3b é ligado pelo receptor do complemento CR1, enquanto seu derivativo proteolítico, iC3b, é ligado pelos receptores do complemento CR1, CR2 ou CR3.

C3dg: produto da quebra do C3b que permanece ligado à superfície do microrganismo, onde pode ligar-se ao CD21, o receptor do complemento CR2.

C5: componente inativo do complemento que é clivado pela **C5 convertase** para liberar um potente peptídeo inflamatório **C5a** e um fragmento maior, o **C5b**, que inicia a formação de um complexo de ataque à membrana para o componente terminal do complemento.

C6, C7, C8: esses componentes do complemento formam um complexo com o fragmento ativo do complemento, o **C5b**, nos eventos finais da ativação do complemento. Este complexo insere-se na membrana e induz a polimerização do **C9** para formar um poro conhecido como complexo de ataque à membrana.

Cadeia γ comum (γ_c): cadeia polipeptídica transmembrana (CD132) comum a um subgrupo de receptores de citocinas.

Cadeia invariável: as proteínas do complexo de histocompatibilidade principal classe II são montadas no retículo endoplasmático com a cadeia invariável (Ii), a qual é envolvida na proteção das moléculas MHC de classe II contra a ligação com peptídeos e sua liberação para as vesículas celulares. Neste local, a Ii é degradada, deixando as moléculas MHC de classe II aptas a ligarem fragmentos peptídicos do antígeno.

Cadeia L: ver **Cadeia leve**.

Cadeia leve (cadeia L): a menor dos dois tipos de cadeias polipeptídicas que compõem uma molécula de anticorpo. Consiste em um domínio C e um domínio V e é ligada por uma ponte dissulfídica a cadeia pesada. Existem duas classes ou dois isotipos de cadeias leves, conhecidas como κ e λ , as quais são produzidas por diferentes loci gênicos.

Cadeia leve substituta: durante o desenvolvimento das células B, a mudança de célula pró-B para células pré-B grandes é acompanhada pela expressão de cadeias pesadas μ na sua superfície combinadas com cadeias leves de substituição Vpré-B. Esse conjunto é chamado de receptor de célula pré-B e inclui Ig α e Ig β .

Cadeia pesada (cadeia H): todas as moléculas de imunoglobulinas possuem dois tipos de cadeias, uma pesada (H) e uma leve (L). A unidade básica de uma imunoglobulina consiste em duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves, também idênticas. Encontram-se as cadeias pesadas em uma variedade de classes ou isotipos de cadeias pesadas, cada um dos quais especifica uma atividade funcional diferente na molécula de anticorpo.

Calcineurina: fosfatase serina/treonina citosólica que exerce um papel crucial, mas indefinido na sinalização via receptor de célula T. As drogas imunossupressoras ciclosporina A e tacrolimus (também conhecido como FK506) formam complexos com proteínas celulares chamadas imunofilinas, que reagem e inativam a calcineurina, suprimindo respostas de célula T.

Calmodulina: o Ca^{2+} atua como um sinal intracelular principalmente ligando-se a proteína calmodulina que então é capaz de se ligar e regular a atividade de uma ampla variedade de enzimas, incluindo a calcineurina.

Calnexina: liga-se a membros parcialmente dobrados de proteínas da superfamília de imunoglobulinas, retendo-as no retículo endoplasmático até que se complete o processo de dobramento.

Calreticulina: chaperona molecular que se liga inicialmente ao MHC de classe I, MHC de classe II e outras proteínas que contêm domínios semelhantes aos das imunoglobulinas, como os receptores de antígenos de células T e B.

Canais CRAC: canais de cálcio ativados por liberação, localizados na membrana plasmática, os quais se abrem permitindo a fluxo de cálcio para o interior da célula durante a resposta dos linfócitos contra um antígeno.

Carreadores: proteínas estranhas onde pequenos antígenos não-imunogênicos, ou haptenos, podem ser ligados para tornar o hapteno imunogênico. *In vivo*, proteínas próprias podem também servir como carreadoras se forem corretamente modificadas pelo hapteno. Isto é importante na alergia a fármacos.

Caspases: família de proteases cisteínicas muito relacionadas que clivam resíduos de ácido aspártico das proteínas. Têm importante papel na apoptose.

Caspases efetoras: proteases intracelulares ativadas como resultado de um sinal apoptótico que iniciam as mudanças celulares associadas à apoptose.

Cbl: é uma ligase ubíqua que reconhece proteínas fosforiladas na tirosina, marcando-as para destruição.

CCL18 (DC-CK), CCL19 e CCL21 (SLC): quimiocinas produzidas por células nos órgãos linfóides periféricos; atraem as células T.

CCR7: receptor para a quimiocina CCL21 nas células T.

CD: ver **Conjuntos de diferenciação e Apêndice I**.

CD11b:CD18: ver **CR3**.

CD11c:CD18: ver **CR4**.

CD19:CR2:TAPA-1: ver **Complexo do correceptor de células B**.

CD2: molécula de adesão células da superfamília de imunoglobulinas, também conhecida como LFA-2.

CD21: ver **CR2**.

CD27: proteína da família do receptor de TNF constitutivamente expressa nas células T virgens; liga o CD70 das células dendríticas e emite um potente sinal coestimulador para as células T logo no início do processo de ativação.

CD28: receptor das células T para as moléculas coestimuladoras B7 das células especializadas apresentadoras de antígeno, como as células dendríticas. É um membro da superfamília das imunoglobulinas.

CD30: ocorre nas células B, ao passo que o **ligante CD30** (CD30L) ocorre nas células T auxiliares. São moléculas coestimuladoras envolvidas na estimulação e proliferação das células B virgens ativadas pelo antígeno.

CD31: ver **PECAM**.

CD34: proteína de superfície celular presente nas células-tronco hematopoéticas. É o ligante para a selectina-L.

CD35: ver **CR1**.

CD4: esta proteína de superfície celular é importante para o reconhecimento pelo receptor de célula T de peptídeos antigênicos ligados à molécula MHC de classe II. Ela atua como um correceptor pela ligação à porção lateral da molécula MHC de classe II.

CD45: também denominada antígeno leucocitário comum, é uma fosfatase de tiro-sina transmembrana que se expressa em várias isoformas em diferentes células, incluindo as subpopulações de células T. Essas isoformas são comumente referidas pela designação de CD45R, seguida pelo éxon, cuja presença dá origem aos distintos padrões de ligação do anticorpo.

CD46: ver **Proteólise do cofator de membrana (MCP)**.

CD55: ver **Fator de aceleração e decaimento (DAF)**.

CD58: molécula de adesão da superfamília de imunoglobulinas também conhecida como LFA-3. Ver **Antígeno da função dos leucócitos**.

CD59: ver **Protectina**.

CD70: ligante para o CD27.

CD8: esta proteína de superfície celular é importante para o reconhecimento pelo receptor de célula T de peptídeos antigênicos ligados à molécula MHC de classe I. Ela atua como um correceptor pela ligação à porção lateral da molécula MHC de classe I.

CD80 e CD86: ver **B7.1** e **B7.2**.

CDR: ver **Regiões determinantes de complementaridade**.

CDR1, CDR2 e CDR3: as três regiões determinantes de complementaridade são alças ao término de um domínio V em anticorpos ou em receptores de células T, que estabelecem contato direto com o antígeno ou com o complexo peptídeo:MHC, respectivamente.

Célula T α : β : ver **Célula T**.

Células apresentadoras de antígeno (APCs): são células altamente especializadas que podem processar os antígenos e exibir seus fragmentos peptídicos na superfície celular, juntamente a outras moléculas coestimuladoras, as proteínas necessárias à ativação das células T virgens. As principais células apresentadoras de antígeno para as células T virgens são as células dendríticas, os macrófagos e as células B.

Células auxiliares foliculares: subgrupo de células T CXCR5-positivas de memória que produzem IL-2 e providenciam ajuda às células B.

Células B CD5⁺: trata-se de uma classe de células B atípicas e autorrenovadoras encontradas principalmente nas cavidades pleural e peritoneal de adultos. Possuem um repertório de receptores muito menos diversificado quando comparado ao das células B convencionais. Como elas são as primeiras células B a serem produzidas, elas são também conhecidas como células B-1.

Células B imaturas: células B que rearranjaram os genes de região V das cadeias pesada e leve e expressam um receptor IgM de superfície, embora não tenham amadurecido o suficiente para expressar, também, um receptor IgD.

Células B maduras: células B que adquiriram IgM e IgD de superfície, tornando-se capazes de responder ao antígeno.

Células B1, B1a e B2: ver **Células B CD5**.

Células de Kupffer: fagócitos que marginam os sinusoides hepáticos; elas removem detritos e células mortas presentes no sangue, mas suas eventuais funções evocadoras de respostas imunes não são conhecidas.

Células de Langerhans: células dendríticas fagocitárias imaturas encontradas na epiderme. Estas células podem migrar, por via linfática aferente, para os linfonodos regionais, onde se diferenciam em células dendríticas maduras.

Células de memória: linfócitos que medeiam a memória imunológica. Eles são mais sensíveis aos antígenos do que os linfócitos virgens e respondem mais rapidamente à exposição ao antígeno que originalmente as induziu. Existem **células B de memória** e **células T de memória**.

Células de memória central: classe de células de memória com propriedades de ativação características; acredita-se que se localizem nas áreas de células T nos tecidos linfoides secundários.

Células de memória efetoras: células de memória que acredita-se serem especializadas para a rápida entrada nos tecidos inflamados após estímulo com o antígeno.

Células dendríticas: células derivadas da medula óssea encontradas na maioria dos tecidos, incluindo os tecidos linfoides. Existem duas subpopulações funcionais. As células dendríticas convencionais, que capturam o antígeno nos tecidos periféricos são ativadas pelo contato com os patógenos, e dirigem-se para os órgãos linfoides periféricos, onde são as mais potentes estimuladoras das respostas de células T. As células dendríticas plasmacitoides também capturam e apresentam antígenos, mas sua principal função em uma infecção é a de produzir grandes quantidades de interferons antivirais. Esses dois tipos de células dendríticas são distintos das células dendríticas foliculares que apresentam os antígenos das células B nos folículos linfoides.

Células dendríticas convencionais: linhagem de células dendríticas que participam principalmente na apresentação do antígeno para a ativação das células T virgens. Ver **células dendríticas plasmacitoides**.

Células dendríticas foliculares (FDCs): células de origem desconhecida, com longas ramificações que fazem contato com os linfócitos B. Elas possuem receptores Fc que não são internalizados por endocitose mediada por receptor e, portanto, mantêm o complexo antígeno-anticorpo na sua superfície por longos períodos. Essas células são cruciais na seleção de células B ligadoras de antígeno durante a resposta humoral.

Células dendríticas imaturas: localizam-se por todos os tecidos do organismo e somente deixam os tecidos em resposta a um mediador inflamatório ou a uma infecção. Ver também **Células dendríticas**.

Células dendríticas interdigitantes: ver **Células dendríticas**.

Células dendríticas interdigitantes: ver **ICAMs**.

Células dendríticas intratímicas: ver **Células dendríticas**.

Células dendríticas linfoides: as células dendríticas podem surgir de células mieloides, neste caso elas são denominadas **células dendríticas mieloides**. As células dendríticas também podem ser derivadas dos tecidos linfoides e são então chamadas células dendríticas linfoides. Existem diferenças funcionais entre estes dois tipos de células dendríticas.

Células dendríticas plasmacitoides: linhagem distinta de células dendríticas que secretam grandes quantidades de interferon na ativação por patógenos e seus produtos, via receptor, como os receptores semelhantes Toll. Ver **Células dendríticas convencionais**.

Células efetoras: linfócitos que podem intermediar a remoção de germes patogênicos do organismo, sem a necessidade de ulterior diferenciação, distinguindo-os dos linfócitos virgens, que devem proliferar e se diferenciar antes que possam efetuar funções, e das células da memória, que devem se diferenciar e, com frequência, proliferar antes de se tornarem células efetoras. Nesta obra, tais células são também designadas como células efetoras armadas, a fim de indicar que elas podem desencadear funções efetoras pela ligação com o antígeno.

Células efetoras acessórias: células que auxiliam na resposta imune adaptativa, mas não medeiam diretamente o reconhecimento de antígenos específicos. Elas incluem os fagócitos, os mastócitos e as células NK.

Células efetoras acessórias: na imunidade adaptativa, são células que auxiliam na resposta, embora não participem diretamente do reconhecimento específico do antígeno. Nesta categoria se incluem os fagócitos, os mastócitos e as células NK.

Células estromais: o desenvolvimento dos linfócitos B e T ocorre em associação com as células estromais que fornece vários sinais solúveis e ligados a célula, para o desenvolvimento dos linfócitos.

Células M: antígenos e patógenos entram no organismo, pelo intestino, através das células M (células *microfold*), que são especializadas nessa função. Elas são encontradas no tecido linfóide associado ao intestino (GALT), bem como as placas de Peyer. Elas fornecem uma via de infecção para o HIV.

Células micropregueadas: ver **Células M**.

Células mononucleares do sangue periférico (PBMCs): linfócitos e monócitos isolados do sangue periférico, usualmente por centrifugação por Ficoll Hypaque.

Células NK: ver **Células matadoras naturais**.

Células NK (NK, *natural killer cells* = *matadoras naturais*): linfócitos não-T e não-B, grandes e granulares, que matam certas células tumorais e células infectadas por vírus. Possuem grande variedade de receptores inibidores e ativadores invariáveis, porém não fazem o rearranjo de imunoglobulinas ou genes receptores de células T. As células NK são importantes na imunidade inata frente aos vírus e outros patógenos intracelulares e na citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (*ADCC*, *anti-body-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

Células plasmáticas: são linfócitos B terminalmente diferenciados e são as principais células secretoras de anticorpos do organismo. São encontradas na medula dos linfonodos, na polpa esplênica vermelha e na medula óssea.

Células pré-B: aquelas que, durante o desenvolvimento das células B, já rearranjaram os genes de cadeia pesada, mas não os de cadeia leve.

Células pré-B grandes: no desenvolvimento das células B, o estágio de células pré-B grandes realiza o rearranjo gênico da cadeia pesada e expressa o receptor da célula pré-B na superfície celular.

Células pré-B pequenas: ver **Células pré-B grandes**.

Células pró-B: durante o desenvolvimento, as células pró-B são aquelas que apresentam proteínas marcadoras em sua superfície, mas que ainda não completaram o rearranjo dos genes de cadeia pesada. Elas são divididas em células pró-B precoces e pró-B tardias.

Células pró-B precoces: ver **Células pró-B**.

Células pró-B tardias: estágio do desenvolvimento das células B em que ocorre a junção de V_H e DJ_H.

Células produtoras de Interferon (IPCs): subgrupo de células dendríticas, também chamadas de células dendríticas plasmacitoides, especializadas na produção de grandes quantidades de interferon em resposta à infecções virais.

Células progenitoras multipotentes: células de medula óssea que dão origem as células linfóides e mielóides, mas perderam a capacidade de autorrenovação.

Células Reed-Sternberg: grandes células B malignas encontradas na doença de Hodgkin.

Células T CD4: células T que possuem o correceptor CD4. Elas reconhecem peptídeos derivados de fontes intravesiculares, os quais estão ligados a moléculas do MHC de classe II, e diferenciam-se em células efetoras CD4 T_H1 e T_H2 que ativam macrófagos e células B que respondem ao antígeno.

Células T CD4 auxiliares: células T CD4 que podem auxiliar as células B a fazerem anticorpos como resposta ao desafio antigênico. Os grupos, T_H2 e T_H1 das células efetoras CD4 podem desempenhar esta função.

Células T CD4 inflamatórias: também conhecidas como células T_H1 são células T efetoras armadas que produzem as citocinas interferon- γ e fator de necrose tumoral como decorrência do reconhecimento do antígeno. Sua função principal é a de ativar os macrófagos, mencionando-se que algumas células T_H1 possuem atividade citotóxica.

Células T CD4 reguladoras: células T CD4 efetoras que inibem respostas de células T. Várias subpopulações distintas já foram identificadas.

Células T CD8: são células T portadoras do correceptor CD8. Elas reconhecem o antígeno, por exemplo, antígenos virais que são sintetizados no citoplasma das células. Os peptídeos derivados desses antígenos são transportados pela TAP, unindo-se a moléculas do MHC de classe I no retículo endoplasmático e apresentados como complexos peptídeo:MHC de classe I na superfície celular. As células T CD8 diferenciam-se em células T CD8 citotóxicas.

Células T citotóxicas: células T que podem matar outras células. A maioria das células T citotóxicas são células T CD8 restritas ao MHC de classe I, mas as células T CD4 também podem matar em alguns casos. As células T citotóxicas são importantes na defesa do hospedeiro contra os patógenos.

Células T dendríticas epidérmicas (dETCs): classe especializada de células T $\gamma\delta$ encontradas na pele de camundongos e de algumas outras espécies, exceto no homem. Todas as dETCs possuem o mesmo receptor de célula T $\gamma\delta$, mas sua função é desconhecida.

Células T efetoras: células T que atuam nas respostas imunes como na morte de ativação celular resultando na eliminação do agente infeccioso do organismo. Há várias subpopulações, cada uma com um papel específico na resposta imune.

Células T NK: são uma classe de células T que expressam o marcador de superfície celular NK1.1, normalmente associada às células NK, mas também têm receptores de células T $\alpha\beta$, que são, virtualmente, invariáveis.

Células T ou linfócitos T: constituem um subgrupo de linfócitos definidos pelo seu desenvolvimento no timo e por receptores heterodiméricos associados às proteínas do complexo CD3. A maior parte dos linfócitos T tem receptores heterodiméricos $\alpha\beta$, mas as células T $\gamma\delta$ têm receptor heterodimérico $\gamma\delta$. As células T efetoras carregam uma variedade de funções na resposta imune, agindo sempre através da interação com outra célula de uma maneira específica ao antígeno. Algumas células T ativam macrófagos, outras ajudam as células B a produzirem anticorpos e outras matam células infectadas com vírus e outros patógenos intracelulares.

Células T reguladoras adaptativas: células T CD4 reguladoras que se diferenciam das células T CD4 virgens na periferia, sob a influência de determinadas condições ambientais. Ver **células T reguladoras naturais**.

Células T reguladoras naturais (T_{reg}): células T CD4 reguladoras que acredita-se serem específicas do timo. Elas expressam FoxP3 portadoras do CD25 e do CD4 em sua superfície.

Células T supressoras: ver **Células T regulatórias**.

Células T_H1: subgrupo das células CD4 que são caracterizadas pelas citocinas que produzem. Estão envolvidas, principalmente, na ativação de macrófagos e muitas vezes são chamadas de células CD4 inflamatórias.

Células T_H17: subgrupo das células CD4, caracterizadas pela produção de IL-17. Acredita-se que elas ajudem no recrutamento de neutrófilos para os locais de infecção.

Células T_H2: estas células estão envolvidas, principalmente, na estimulação da produção de anticorpos pelas células B, e são chamadas, muitas vezes, de células CD4 auxiliares.

Células T_H3: este termo tem sido usado para descrever células únicas que produzem, principalmente, o fator β de transformação do crescimento em resposta ao antígeno; tais células se desenvolvem, predominantemente, nas respostas imunes de mucosas a antígenos apresentados por via oral.

Células T_{reg}: ver **Células regulatórias naturais**.

Células-alvo: a função efetora de linfócitos T é sempre testada pelas mudanças produzidas em células-alvo portadoras do antígeno. Estes alvos podem ser linfócitos B que são levados a produzir anticorpos, macrófagos ativados à morte de bactérias ou de células tumorais ou células marcadas que são mortas por linfócitos T citotóxicos.

Células-tronco embrionárias (ES): são células embrionárias precoces de contínuo crescimento em cultura que retêm a habilidade de contribuir para todas as linhagens celulares. Em camundongos, as células ES podem ser geneticamente manipuladas em cultura de tecidos e, depois, inseridas em blastocistos de camundongo, a fim de gerar linhagens mutantes de camundongos.

Centroblastos: células grandes, em rápida divisão, encontradas nos centros germinativos, nas quais se acredita ocorrer a hipermutação somática. Os plasmócitos e as células B de memória derivam dessas células.

Centrócitos: células B pequenas que derivam dos centroblastos. Eles maturam em células plasmáticas secretoras de anticorpos ou células B de memória ou, ainda, podem sofrer apoptose, dependendo da interação de seu receptor com o antígeno.

Centros germinativos: locais de intensa proliferação, diferenciação, hipermutação somática e troca de classe durante respostas de anticorpos de células B nos folículos linfóides dos tecidos linfóides periféricos.

Choque: nome dado ao colapso circulatório potencialmente fatal causado por ações sistêmicas de citocinas como TNF- α .

Choque anafilático: ou anafilaxia sistêmica é uma reação alérgica a antígenos administrados por via sistêmica que causam colapso circulatório e asfixia por edema de vias aéreas superiores. Resulta da ligação do antígeno a anticorpos IgE localizados nos mastócitos do tecido conectivo, distribuídos pelo organismo, o que leva à liberação disseminada de mediadores inflamatórios.

Ciclofosfamida: agente alquilante, usado como fármaco imunossupressor. Sua ação se baseia na morte rápida de células em divisão, incluindo-se os linfócitos proliferantes em resposta ao antígeno.

Ciclosporina A: potente fármaco imunossupressor que inibe a sinalização do receptor de célula T, prevenindo a ativação de célula T e sua atividade efetora. O fármaco se une à ciclofilina, e este complexo reage com e inativa a fosfatase serina/treonina, a calcineurina.

CIITA: ver **Transativador do MHC de classe II**.

Citidina desaminase induzida por ativação: esta enzima (AID) contribui para a hipermutação somática das regiões variáveis dos genes das imunoglobulinas pela desaminação do DNA diretamente nas citosinas. Dependendo do modo como esta lesão é reparada, ela pode levar a uma troca permanente na base no sítio de desaminação. Esta enzima também está envolvida na mudança de isotipo e conversão gênica. Uma deficiência hereditária da enzima, **deficiência AID**, bloqueia tanto a hipermutação somática quanto a mudança de isotipo, levando a um tipo de síndrome da imunodeficiência de hiper IgM.

Citocinas: são proteínas sintetizadas por células que afetam o comportamento de outras células. As citocinas elaboradas pelos linfócitos são chamadas de linfocinas ou interleucinas (IL), embora neste texto e na maior parte da literatura seja mais comum a designação genérica de citocinas. Estas moléculas atuam em receptores específicos nas células-alvo. O Apêndice III exibe uma lista de citocinas e seus respectivos receptores. Ver também **Quimiocinas**.

Citotoxicidade mediada por células anticorpo-dependente (ADCC): consiste na morte de células-alvo, cobertas por anticorpo, por células com receptores Fc capazes de reconhecer a região Fc do anticorpo ligado. A maioria das ADCC é mediada por células NK que possuem o receptor de Fc γ RIII ou CD16 em sua superfície.

Citotoxinas: proteínas elaboradas pelas células T citotóxicas e células NK que participam na destruição de células-alvo. As perforinas e granzimas ou fragmentinas são as principais citotoxinas definidas.

Classe: a classe de um anticorpo é definida pelo tipo de cadeia pesada que ele contém. Existem cinco classes de anticorpos: IgA, IgD, IgM, IgG e IgE, contendo

as cadeias pesadas α , δ , μ , γ e ϵ , respectivamente. A classe IgG possui várias subclasses. Ver também **Isotipos**.

CLIP (peptídeo de cadeia invariável associado à classe II): peptídeo de tamanhos variáveis clivado da cadeia invariável de classe II por proteases. Ele permanece associado à molécula MHC de classe II de forma instável até que seja removido por uma proteína chamada HLA-DM.

Clone: população de células derivadas de um único progenitor.

Clone de célula T: derivado de uma única célula T progenitora.

Clonotípico: uma característica única de células individuais ou de membros de um clone é adjetivada de clonotípica. Assim, um anticorpo monoclonal que reage com o receptor em uma linhagem de célula T clonada é chamado de anticorpo clonotípico, capaz de reconhecer seu clonotipo ou o receptor clonotípico da mencionada célula. Ver **Idiotipo** e **Idiotípico**.

Cobreiro: doença causada pela ativação posterior do vírus herpes zoster (o vírus que causa varicela) em uma pessoa que já teve varicela.

Codominante: a expressão de um gene é dita codominante quando ambos os alelos em um mesmo locus são expressos em quantidades mais ou menos equivalentes no heterozigoto. A maioria dos genes apresenta esta propriedade, incluindo os genes altamente polimórficos do MHC.

Cofator de proteólise de membrana (MCP ou CD46): proteínas de membrana das células do hospedeiro que atua em conjunto com o fator I para clivar o C3b no seu derivado ativo iC3b, prevenindo a formação de convertase.

Cognata: uma célula T cognata auxilia uma célula B, isto é, uma célula T auxiliar ativada pelo mesmo antígeno.

Coimunoprecipitação: técnica usada para isolar uma determinada proteína juntamente com outra proteína que se liga a ela, utilizando-se um anticorpo marcado contra a primeira proteína para precipitar um complexo proteico de um extrato celular.

Colectinas: representa uma família estruturalmente correlata de proteínas açúcar-ligantes ou lectinas contendo sequências semelhantes ao colágeno, cálcio-dependentes, à qual pertence a proteína ligadora de manose.

Coloração intracelular de citocinas: a coloração para citocinas, em células que as produzem, pode ser obtida após permeabilização da célula e reação com um anticorpo anticitocina marcado com um corante fluorescente.

Compartimento MHC de classe II (MIIC): é o local na célula onde se acumulam moléculas MHC de classe II; estas se encontram com as moléculas HLA-DM e ligam-se a peptídeos antigênicos antes de migrarem para a superfície celular.

Compatibilidade cruzada: é usada na tipagem sanguínea e nos testes de histocompatibilidade para determinar se o doador e o receptor possuem anticorpos contra suas células que possam interferir no sucesso da transfusão ou transplante.

Complemento: ver **Sistema do complemento**.

Complexo C1: o complexo C1 dos componentes do complemento compreende uma molécula de **C1q** ligada a duas moléculas do zimógeno **C1r** e **C1s**. A C1q inicia a via clássica da ativação do complemento pela ligação à superfície do patógeno ou ao anticorpo ligado. Esta ligação ativa o C1r associado, o qual, por sua vez, cliva e ativa o C1s. A forma ativa do C1s cliva os próximos dois componentes da via, o **C4** e **C2**.

Complexo CD3: descreve um complexo de cadeias α - β ou γ - δ do receptor de célula T com as subunidades invariáveis, CD3 γ , δ e ϵ e as cadeias ζ diméricas.

Complexo de adesão supramolecular (SMAC): aglomerados de receptores de células T e B após combinarem seus ligantes levam à formação de uma estrutura organizada, chamada de complexo de adesão supramolecular (SMAC), onde os receptores de antígenos são colocalizados com outras superfícies celulares de sinalização e moléculas de adesão. Existe uma zona central chamada de c-SMAC que compreende os receptores de células T e os correceptores e uma zona periférica chamada de p-SMAC que compreende as moléculas de adesão celular.

Complexo de ataque a membranas: é formado pelos componentes terminais do sistema complemento, que se ajustam para gerar um poro hidrofílico transmembrana, lesando a membrana.

Complexo de histocompatibilidade H2: o complexo de histocompatibilidade principal do camundongo é chamado de complexo de histocompatibilidade 2 ou, mais comumente, H-2. Os haplótipos são referidos por uma letra minúscula sobrescrita, como em H-2^b.

Complexo de histocompatibilidade principal (MHC): constitui um conjunto de genes do cromossoma humano 6 ou do cromossoma 17 de camundongo, que codificam as moléculas MHC. Existem as **moléculas do MHC de classe I** ou proteínas, que apresentam peptídeos gerados no citosol das células T CD8, e as **moléculas do MHC de classe II** ou proteínas, que apresentam peptídeos degradados em vesículas celulares para as células T CD4. O complexo de histocompatibilidade principal também codifica proteínas envolvidas no processamento de antígenos e na defesa do hospedeiro. O MHC é o conjunto genético mais polimórfico do genoma humano, possuindo grande número de alelos em diferentes *loci*. Por causa desse polimorfismo, o complexo é usualmente detectado mediante o uso de anticorpos ou de células T específicos, sendo as proteínas do MHC frequentemente denominadas antígenos principais de histocompatibilidade.

Complexo do correceptor de células B: as proteínas CD19, Cd81 e CR2 formam o correceptor de células B. A coligação desse complexo com o receptor de antígeno das células B aumenta em cerca de 100 vezes a responsividade ao antígeno.

Complexos antígeno:anticorpo: grupos não covalentemente associados de moléculas de antígenos e de anticorpos, que podem variar em tamanho, desde complexos pequenos e solúveis, até complexos grandes e insolúveis que formam precipitados; também conhecidos como complexos imunes.

Complexos imunes: quando o anticorpo reage com antígeno solúvel, formam-se complexos imunes. Havendo suficiente disponibilidade de anticorpo, os complexos formados são maiores, tornando-os facilmente removidos pelas células do sistema retículo endotelial, portadoras de receptores de Fc e de complemento; havendo excesso de antígeno, formam-se complexos imunes pequenos e solúveis, que podem se depositar e danificar pequenos vasos sanguíneos.

Componente secretor: ligado aos anticorpos IgA nas secreções orgânicas, é um fragmento do receptor poli-Ig, unido à IgA após seu transporte através das células epiteliais.

Componentes terminais do complemento: o sistema complemento pode ser ativado diretamente ou por meio de anticorpos, mas ambas as vias convergem na ativação de componentes terminais, que se conjugam para constituir o complexo de ataque a membranas.

Configuração germinativa: afirma-se que os genes de receptores imunes estão em configuração germinativa no DNA de células germinais e em todas as células somáticas nas quais a recombinação somática ainda não ocorreu.

Conjuntivite alérgica: ocorre no tecido que cobre a superfície ocular, chamada conjuntiva e se manifesta como conjuntivite alérgica em indivíduos sensibilizados expostos a alérgenos.

Conjuntos de diferenciação (CD): moléculas de superfície celular, identificadas por anticorpos monoclonais, designadas pela sigla CD (*cluster of differentiation*), seguida por um número (ex.: CD1, CD2, etc.). Ver Apêndice II, que apresenta a listagem corrente dos CDs.

Conversão gênica: em aves e coelhos, a diversidade dos receptores de imunoglobulinas é gerada, principalmente, por conversão gênica, na qual segmentos gênicos V homólogos inativos trocam curtas sequências com uma sequência de região variável ativa rearranjada.

Convertase: enzima que converte uma proteína do complemento em sua forma reativa.

Convertase C3/C5: a geração da enzima convertase C3/C5 na superfície de um patógeno ou de uma célula constitui uma etapa importante no processo de ativação do complemento. Esta convertase C3/ C5 catalisa a deposição de grande

número de moléculas C3 na superfície do patógeno, levando-o à opsonização e à ativação da cascata efetora, que causa lesões da membrana.

Cooperação: dois sítios de ligação cooperam quando o efeito da ligação de dois sítios ao seu ligante é maior que a ligação de cada sítio independente.

Coroa de célula B: zona da polpa branca do baço, primariamente constituída por células B.

Corpúsculos de Weibel-Palade: grânulos de células endoteliais que contêm selectina-P; a ativação da célula endotelial por mediadores como a histamina e C5 leva a uma rápida translocação da selectina para a superfície celular.

Correceptor: proteína de superfície celular que aumenta a sensibilidade do receptor de antígeno, unindo-se a ligantes correlatos e participando da sinalização para ativação. CD4 e CD8 são correceptores ligantes do MHC nas células T, ao passo que o CD19 faz parte de um complexo que constitui o correceptor de células B. O complexo de CD19, TAPA-1 e CR2 forma o correceptor de célula B, cuja ligação com o receptor de antígeno dessa mesma célula aumenta a reatividade ao antígeno perto de cem vezes.

Córtex tímico: região mais externa de cada lóbulo tímico, onde proliferam as células tímicas progenitoras. Os genes de receptores de suas células T se recombina e sofre seleção tímica, especialmente a seleção positiva nas células epiteliais do córtex tímico.

Corticosteroides: família de medicamentos relacionadas aos esteroides que são produzidos na zona cortical das adrenais, como a cortisona. Os corticosteroides podem matar os linfócitos, especialmente os tímicos em desenvolvimento, levando à morte celular apoptótica. Trata-se de agentes anti-inflamatórios úteis, antitumores linfóides e imunossuppressores.

CR: ver **Receptores do complemento**.

CR1 (CD35): um dentre diversos receptores para os componentes do complemento encontrado na superfície das células, sendo usado para remover complexos imunes do plasma.

CR2 (CD21): é parte do complexo correceptor de células B, juntamente com o CD19 e CD81. Ele liga antígenos que possuem vários produtos da quebra do C3, principalmente C3d, ligado a ele e, pela ligação cruzada do receptor de células B, aumenta a sensibilidade ao antígeno por pelo menos 100 vezes. É também usado pelo vírus Epstein-Barr para invadir células B e produzir os sintomas da mononucleose infecciosa.

CR3 (CD11b:CD18): integrina β_2 que atua como molécula de adesão e como receptor do complemento. Ela liga iC3b e estimula a fagocitose.

CR4 (CD11c:CD18): integrina β_2 que liga iC3b e estimula a fagocitose.

Criptidinas: defensinas α (polipeptídeos antimicrobianos) produzidos pelas células de Paneth no intestino delgado.

Cromatografia de afinidade: purificação de uma substância por meio de sua afinidade frente a outra substância imobilizada em um suporte sólido; um antígeno pode ser purificado por cromatografia de afinidade em uma coluna de moléculas de anticorpo específico ligadas covalentemente a pérolas.

CTLA-4: receptor de alta afinidade para as moléculas B7 das células T.

CVID: ver **Imunodeficiência variável comum**.

CXCL13: quimiocina que atrai as células B e as células T ativadas para os folículos dos tecidos linfóides periféricos ligando-se ao receptor CXCR5 presente nessas células.

δ : no contexto das imunoglobulinas, δ é o tipo de cadeia pesada da imunoglobulina D (IgD). δ é também o nome de uma das cadeias do receptor de antígeno de uma subpopulação de células T denominada $\gamma\delta$.

DC-SIGN: a ICAM-3 se liga com alta afinidade a essa lectina denominada DC-SIGN, encontrada somente nas células dendríticas.

Defensinas: ver **Defensinas- β ; criptidinas**.

Defensinas β : são peptídeos antimicrobianos produzidos por praticamente todos os organismos multicelulares. Em mamíferos, são produzidos pelas células epiteliais dos tratos respiratório e urogenital, da pele e da língua.

Deficiência AID: ver **deficiência de adenosina desaminase**.

Deficiência de adenosina desaminase (deficiência ADA): trata-se de um defeito enzimático que leva ao acúmulo de nucleosídeos e nucleotídeos tóxicos, resultando na morte da maioria dos linfócitos em desenvolvimento no timo. É uma causa comum de imunodeficiência combinada severa.

Deficiência de adesividade leucocitária: doença de imunodeficiência na qual a cadeia β comum das integrinas leucocitárias não é produzida. O fato afeta, principalmente, a habilidade de os leucócitos penetrarem nos sítios de infecção causada por agentes extracelulares, de modo que estes tipos de infecções não podem ser efetivamente erradicados.

Deficiência de fator I: é a ausência do fator 1 determinada geneticamente da proteína reguladora do complemento. Isto resulta na ativação descontrolada do complemento, de modo que as proteínas do complemento rapidamente se tornam ausentes e as pessoas sofrem de infecções bacterianas recorrentes, principalmente por bactérias pirogênicas ubíquas.

Deficiência de moléculas MHC de classe I: ocorre quando as MHC de classe I não estão presentes na superfície, geralmente ligadas à deficiência hereditária de TAP-1 ou TAP-2.

Deficiência de moléculas MHC de classe II: ocorre quando as MHC de classe II não estão presentes nas células como resultado de um entre vários defeitos hereditários nos genes regulatórios. Os pacientes são gravemente imunodeficientes e têm poucas células T CD4.

Deficiência de purina-nucleotídeo-fosforilase (PNP): constitui um defeito enzimático que resulta em imunodeficiência combinada severa (SCID). Esta enzima é importante no metabolismo de purinas, e sua deficiência causa acúmulo de nucleosídeos de purina, que, por seu turno, são tóxicos para os linfócitos T, originando a imunodeficiência.

Deficiência seletiva de IgA: forma mais comum de deficiência de imunoglobulina hereditária em populações de origem europeia. Nenhuma outra suscetibilidade de doença está associada a este defeito.

Deleção clonal: de acordo com a teoria da seleção clonal, a tolerância ao próprio deve-se à deleção clonal, ou seja, à eliminação dos linfócitos imaturos após sua ligação com antígenos próprios. A deleção clonal é o principal mecanismo da tolerância central e também pode ocorrer na tolerância periférica.

Deriva antigênica: o vírus da influenza varia geneticamente de ano para ano por um processo chamado deriva genética. É o processo em que mutações de ponto nos genes virais causam pequenas diferenças na estrutura dos antígenos de superfície viral. Periodicamente, o vírus da influenza sofre **deriva antigênica** pelo rearranjo dos seus segmentos genômicos com outros vírus da influenza, mudando radicalmente seus antígenos de superfície. Tais variantes de deriva genética não são reconhecidos por indivíduos imunes ao vírus. Assim, quando surge uma nova variante antigênica, ocorre um novo surto da doença, com sérias consequências.

Desequilíbrio de ligação: diz-se que os alelos em *loci* reunidos dentro do complexo de histocompatibilidade principal estão em desequilíbrio de ligação se forem herdados juntos mais frequentemente do que o previsto a partir de suas frequências individuais.

Dessensibilização: processo no qual um indivíduo alérgico é exposto a doses crescentes do alérgeno, na expectativa de que suas reações alérgicas sejam inibidas. O processo envolve, provavelmente, o desvio no balanço entre as células T CD4, T_H1 e T_H2 , modificando a produção de anticorpo de IgE para IgG.

Desvio antigênico: periodicamente, os vírus da gripe sofrem um desvio antigênico através do rearranjo de seu genoma segmentado com outro vírus da gripe, alterando, radicalmente, seus antígenos de superfície. Tais variedades não são reconhecidas por indivíduos imunes à gripe, de modo que, quando emergem va-

riedades por desvio antigênico, ocorre a disseminação da infecção com doença séria.

Desvio imune: termo utilizado para descrever a polarização de uma resposta imune, pela injeção do antígeno, no sentido de T_H1 ou T_H2 dominância.

Determinante antigênico: porção da molécula de um antígeno que reage com um determinado anticorpo no sítio de ligação do antígeno. É também conhecido como um epítipo.

Diabetes: ver **Diabetes melito tipo 1**.

Diabetes melito dependente de insulina: nesta enfermidade, as células β das ilhotas pancreáticas de Langerhans são destruídas, de modo que não se produz qualquer insulina. Acredita-se que a doença seja o resultado de um ataque autoimune sobre as células β .

Diabetes melito insulino-dependente (IDDM): ver **Diabetes melito tipo 1**.

Diabetes melito tipo 1: doença em que as células β das ilhotas pancreáticas de Langerhans são destruídas; desta forma a insulina não é produzida. Acredita-se que esta doença seja resultado de um ataque autoimune nas células β . É também, conhecida como diabetes melito dependente insulina (IDDM), os sintomas podem ser amenizados por injeções de insulina.

Diacilglicerol (DAG): produto de degradação lipídica, mais comumente formado de fosfolípidos de inositol mediante a ação da fosfolipase C- γ , como resultado da ativação de muitos receptores diferentes. O diacilglicerol localiza-se na membrana onde atua como uma molécula sinalizadora intracelular, ativando a proteína quinase C, que depois propaga o sinal.

Diagrama de variabilidade: ver **Diagrama de Wu e Kabat**.

Diagrama de Wu e Kabat: gerado a partir das sequências de aminoácidos de proteínas correlatas pela diagramação da variabilidade da sequência face ao número de resíduos de aminoácidos. Variabilidade é o número de diferentes aminoácidos observados em uma posição dividida pela frequência do aminoácido mais comum.

Dialise de equilíbrio: a afinidade de um anticorpo pode ser determinada pela dialise de equilíbrio, uma técnica na qual o anticorpo, em uma bolsa de dialise, é exposto a várias quantidades de um antígeno pequeno, capaz de se difundir através da membrana de dialise. A quantidade de antígeno dentro e fora da bolsa, no estado de difusão equilibrada, é aferida pela quantidade e afinidade do anticorpo na bolsa.

Diapedese: movimento dos leucócitos do sangue para os tecidos, através das paredes vasculares.

Direcionando ao gene-alvo (gene *targeting*): um gene pode ser especificamente destruído pela técnica conhecida como gene *targeting* ou *nocaut* gênico. Normalmente, essa técnica envolve a recombinação homóloga em células-tronco embrionárias seguida da produção de um camundongo quimérico pela injeção dessas células no blastocisto.

Dispersão de epítipos: forma abreviada usada para descrever o fenômeno de as respostas ao autoantígeno tenderem a ficar mais diversas à medida que persiste a resposta.

Distrofia de poliendocrinopatia-candidíase ectodérmica autoimune (APECED): nesta doença, ocorre uma perda da tolerância aos antígenos próprios devido a um colapso na seleção negativa no timo. Isto deve-se a defeitos no gene *AIRE*, o qual codifica uma proteína reguladora da transcrição que permite que muitos antígenos próprios sejam expressos pelas células epiteliais tímicas. Esta doença é também denominada de síndrome poliglandular autoimune do tipo I.

Diversidade combinatorial: os receptores imunes manifestam dois tipos distintos de diversidade combinatorial, gerada pela combinação de unidades separadas de informação genética. Os segmentos gênicos do receptor são unidos em diferentes combinações, gerando cadeias de receptores diversas e, então, duas cadeias de receptor diferentes (pesadas e leves nas imunoglobulinas; α e β , ou γ e δ nos re-

ceptores de célula T) são combinadas para constituírem o sítio de reconhecimento do antígeno.

Diversidade germinativa: a diversidade dos receptores de antígenos está ligada à herança de múltiplos segmentos gênicos que codificam os domínios variáveis. Este tipo de diversidade é distinto da diversidade que é gerada durante o rearranjo gênico ou após a expressão de um gene receptor de antígeno, que é gerado somaticamente.

Diversidade juncional: diversidade encontrada nos receptores imunes, criada durante o processo de junção dos segmentos gênicos V, D e J.

DN1, DN2, DN3 e DN4: subestágios do desenvolvimento das células T duplo-positivas no timo. O rearranjo no locus da cadeia β do TCR inicia no estágio DN2 e é finalizado no estágio DN4.

DNA ligase IV: enzima que une as extremidades de DNA de dupla fita quebradas durante os rearranjos gênicos que produzem os genes funcionais para as imunoglobulinas ou os receptores de células T.

Doador: o enxerto é retirado do doador e colocado no receptor ou hospedeiro.

Dobra imunoglobulínica: ver **Domínios de imunoglobulinas**.

Doença autoimune: aquelas doenças nas quais a patologia é causada por uma resposta imune a antígenos próprios.

Doença autoimune histoespecífica: algumas doenças autoimunes atacam tecidos em particular, como o tecido conectivo, resultando em doença autoimune histoespecífica.

Doença autoinflamatória: caracterizada por uma inflamação desregulada, na ausência de infecção que ocorre devido a várias causas.

Doença celíaca: condição crônica da porção superior do intestino delgado causada por uma resposta imune contra o glúten, um complexo de proteínas presente no trigo, na aveia e na cevada. A parede do intestino torna-se cronicamente inflamada, as vilosidades são destruídas e a capacidade de absorção dos nutrientes fica comprometida.

Doença de Chron: doença intestinal inflamatória crônica resultante de uma intensa resposta anormal contra a flora comensal do intestino.

Doença de Graves: doença autoimune em que anticorpos antirreceptor do hormônio tireoide-estimulante causam superprodução do hormônio tireoide e, portanto, hipertireoidismo.

Doença de Hodgkin: tumor do sistema imune caracterizado por grandes células chamadas de células Reed-Sternberg, que derivam de células de linhagem B que sofreram mutação.

Doença de Lyme: trata-se de uma infecção crônica devido à *Borrelia burgdorferi*, um espiroqueta que pode escapar da resposta imune.

Doença do soro: ocorre quando soro estranho ou proteínas séricas são injetados em uma pessoa. Resulta da formação de complexos imunes entre a proteína inoculada e os anticorpos formados contra ela, caracterizando-se por febre, dores articulares e nefrite.

Doença enxerto versus hospedeiro (GVHD): ocorre após transplante de medula óssea entre indivíduos geneticamente não-identicos; as células T maduras da medula óssea transplantada atacam os tecidos do receptor.

Doença granulomatosa crônica: doença de imunodeficiência na qual se formam múltiplos granulomas como resultado da eliminação defeituosa de bactérias pelas células fagocitárias. Deve-se a um defeito no sistema NADPH oxidase, enzimas que geram o radical superóxido, envolvido na morte bacteriana.

Doença hemolítica do recém-nascido: ver **Eritroblastose fetal**.

Doenças autoimunes órgão-específicas: doenças de autoimunidade dirigidas para um determinado órgão, como a tireoide na doença de Graves. Estas patologias contrastam com as doenças autoimunes sistêmicas, que não exibem especificidade de órgão.

Doenças de imunodeficiência: grupo de distúrbios herdados ou adquiridos, nos quais certos aspectos da defesa do hospedeiro estão ausentes ou defeituosos.

Domínio SH2: ver **Tirosina quinase da família Src**.

Domínios C: ver **Domínios constantes**.

Domínios constantes: as regiões constantes das cadeias de imunoglobulinas possuem um ou mais domínios constantes (domínios C) de estrutura similar. O domínio C é um de dois tipos principais de domínios de imunoglobulinas.

Domínios de imunoglobulinas: muitas moléculas são feitas, em parte ou em sua totalidade, de blocos proteicos, conhecidos como **domínios de imunoglobulinas**, uma vez que foram descritos, pela primeira vez, na estrutura de moléculas de anticorpo. Estes domínios imunoglobulínicos compreendem dois folhetos β pregueados e mantidos juntos por uma ligação dissulfídrica, tudo conhecido como **dobra imunoglobulínica**. Existem dois tipos principais de domínios de imunoglobulinas, os domínios C com um folheto de três fitas e outro com quatro fitas, e os domínios V com uma fita extra em cada folheto. Domínios menos estreitamente correlatos com os domínios canônicos de Ig são em geral referidos como domínios semelhantes à Ig.

Domínios de interação de proteína: são domínios de proteína, geralmente sem atividade enzimática, que interagem, especificamente, com locais específicos (p. ex., tirosinas fosforiladas, regiões ricas em prolina, fosfolipídeos das membranas) em outras proteínas ou estruturas celulares.

Domínios de morte (death domains): são domínios de interação de proteínas que foram originalmente descobertos em proteínas envolvidas na morte celular programada ou apoptose.

Domínios V: a região variável das cadeias de imunoglobulinas ou de um receptor de célula T são compostas por um único domínio V aminoterminal. Os domínios V pareados formam o sítio de ligação do antígeno das imunoglobulinas ou dos receptores de células T.

Dscam: ver **Molécula de adesão celular da Síndrome de Down**.

Ducto torácico: a linfa da maior parte do corpo, exceto da cabeça, do pescoço e do braço direito, é reunida em um grande vaso linfático, o ducto torácico, que corre em paralelo com a aorta através do tórax e desemboca na veia subclávica esquerda. O ducto torácico retorna o fluido linfático e os linfócitos de volta para a circulação sanguínea periférica.

EAE: ver **Encefalomielite alérgica experimental**.

Eczema: condição de alergia cutânea comum em crianças e de etiologia pouco compreendida.

Edema: em imunologia, é o entumescimento causado pela entrada de fluido e células do sangue para os tecidos, característica do processo inflamatório.

Edema angioneurótico hereditário: designação clínica para uma deficiência genética do inibidor de C1 do sistema complemento. Na ausência desse inibidor, a ativação espontânea do complemento pode causar vazamento difuso de líquido dos vasos sanguíneos, cuja mais séria consequência pode ser o edema de glote, levando à asfixia.

Edição de receptor: a substituição de uma cadeia leve de um receptor de antígeno autorreativo em células B imaturas por uma cadeia leve que não confere autorreatividade é conhecida como edição de receptor.

Edição peptídica: no contexto do processamento e da apresentação do antígeno, a edição peptídica é a remoção de ligações peptídicas instáveis da molécula MHC de classe II por HLA-DM.

Efeito da leucemia versus enxerto: alguns dos efeitos terapêuticos do transplante de medula óssea para leucemia pode estar ligado a um **efeito da leucemia versus enxerto**, nos quais as células T da medula do doador reconhecem uma histocompatibilidade menor aos antígenos ou antígenos específicos para tumores nas células leucêmicas do receptor e passa a atacá-las.

Eletroforese: movimento de moléculas em um campo eletricamente carregado. Em imunologia, são usadas muitas formas de eletroforese para separar moléculas, especialmente de natureza proteica, determinando-se sua carga, suas dimensões e sua composição subunitária.

Eletroforese bidimensional: nesta técnica, as proteínas são separadas pela focalização isoeletrica em uma dimensão, seguida pela SDS-PAGE em uma lâmina de gel, formando ângulos retos com a primeira dimensão. Isso pode separar e identificar grandes números de proteínas diferentes.

ELISA (ensaio imunoadsorvente ligado à enzima): ensaio sorológico no qual um antígeno ou anticorpo é detectado por uma enzima ligada que converte um substrato incolor em um produto colorido. O ensaio ELISA é amplamente empregado na biologia e na medicina, bem como na imunologia.

ELISA de captura: ensaios que quantificam anticorpos ou antígenos. Os antígenos são capturados por anticorpos ligados ao plástico (ou vice-versa). A ligação do anticorpo ao antígeno ligado à placa pode ser quantificada usando-se antígenos ou anti-imunoglobulinas marcados. A ligação do antígeno ao anticorpo ligado à placa pode ser quantificada utilizando-se um anticorpo que se liga a um epítipo diferente no antígeno.

ELISA sanduíche: a técnica de ELISA sanduíche utiliza anticorpo em uma superfície, a fim de capturar uma proteína pela ligação a um de seus epítopos. A proteína capturada é detectada, então, por um anticorpo conjugado a uma enzima e específico para um epítipo diferente da superfície proteica, o que confere ao teste um elevado grau de especificidade.

ELP: ver **Progenitor linfóide precoce**.

Encefalomielite alérgica experimental (EAE): doença inflamatória do sistema nervoso central que se desenvolve após terem sido imunizados camundongos com antígenos do sistema nervoso associados a um adjuvante forte.

Endocitose mediada por receptor: referem-se à internalização endossômica de moléculas ligadas a receptores de superfície celular. Os antígenos unidos a receptores de linfócitos B são internalizados de acordo com este processo.

Endossomas: vesículas intracelulares ligadas à membrana. Os antígenos capturados por fagocitose geralmente entram para os endossomas.

Endóstio: na medula óssea é a região adjacente à superfície interna do osso. É a localização das células-tronco hematopoiéticas mais precoces.

Endotoxinas: toxinas bacterianas liberadas somente quando houver dano da célula bacteriana, em oposição às exotoxinas, que são secretadas. A endotoxina mais importante é um lipopolissacarídeo (LPS), potente indutor da síntese de citocinas, encontrado em bactérias gram-negativas. Quando presente em grandes quantidades no sangue, pode causar a reação do choque sistêmico denominada choque endotóxico.

Enhancer (ou aumentadores): são sequências específicas do DNA genômico que atuam como aumentadores da transcrição do RNA.

Ensaio de captura do antígeno: os antígenos ligam-se a anticorpos específicos e sua presença é detectada por um segundo anticorpo que deve ser marcado e dirigido contra um epítipo distinto.

Ensaio de ligação competitiva: ensaio sorológico no qual uma proteína desconhecida é detectada e quantificada pela sua capacidade de inibir a ligação de um ligante marcado conhecido ao seu anticorpo específico. É também chamado **ensaio de inibição competitiva** quando anticorpos ou antígenos são analisados pela ligação a um anticorpo ou antígeno conhecido a uma quantidade conhecida de anticorpo ou antígeno marcado, e então fontes conhecidas ou desconhecidas de anticorpo ou antígeno são usadas como inibidores competitivos.

Ensaio ELISPOT: trata-se de uma adaptação da ELISA, no qual as células são colocadas sobre anticorpos ou antígenos unidos à superfície plástica, que capta os produtos secretados pelas células. Estes produtos são, então, detectados por um anticorpo conjugado a uma enzima, capaz de clivar o substrato incolor, produzindo uma mancha corada localizada.

Ensaio TUNEL (*TdT-dependent dUTP-biotin Nick end labeling*): marcação da extremidade livre com dUTP-biotina dependente de TdT: identifica células apoptóticas *in situ*, pela fragmentação característica de seu DNA. A dUTP marcada com biotina é adicionada às extremidades livres 3' dos fragmentos de DNA pela enzima TdT, pode ser detectada por meio de coloração imuno-histoquímica com enzima ligada à estreptavidina.

Ensaio de captura: anticorpos ou antígenos podem ser medidos em vários ensaios de captura. Nesses ensaios, os antígenos são capturados por anticorpos ligados a plásticos ou vice-versa. O anticorpo ligado ao antígeno, ligado à placa, pode ser medido usando-se um antígeno marcado ou uma antioglobulina. O antígeno ligado ao anticorpo, ligado à placa, pode ser medido usando-se um anticorpo que se liga a diferentes epítopos do antígeno.

Enterotoxinas estafilocócicas (SEs): causam intoxicação alimentar e estimulam muitas células T pela ligação com moléculas do MHC de classe II e o domínio V_β de certos receptores de células T; as enterotoxinas de estafilococos são, portanto, superantígenos.

Envelope viral: muitos vírus que são produzidos por células de mamíferos são circundados por um envelope viral formado por proteínas e lipídeos da membrana da célula hospedeira ligada ao core viral pelas proteínas do envelope viral.

Enxerto singênico: refere-se a um enxerto entre dois indivíduos geneticamente idênticos que é aceito como próprio.

Enxertos de tecidos: também conhecidos transplante de órgãos, como os enxertos de pele, são usados, em medicina, para a reparação de defeitos orgânicos ou tissulares.

Eosinófilos: leucócitos importantes especialmente na defesa contra infecções parasitárias. Os níveis de eosinófilos no sangue normalmente são baixos. Podem aumentar em situações graves, como na atopia, resultando em **eosinofilia**, um número anormalmente elevado de eosinófilos no sangue.

Eotaxina-1 (CCL11), eotaxina-2 (CCL24) e eotaxina-3 (CCL26): quimiocinas C-C que atuam predominantemente em eosinófilos.

Epitélio de mucosa: todos os órgãos epiteliais do corpo são revestidos com o epitélio que é coberto por muco e, portanto, é chamado de epitélio de mucosa. Este sistema é o local de entrada de, virtualmente, todos os antígenos e é protegido por uma série de órgãos linfóides característicos.

Epítipo: local no antígeno que é reconhecido pelo anticorpo, sendo também chamado determinante antigênico. Um epítipo de célula T é um pequeno peptídeo derivado de um antígeno proteico. Ele se liga a uma molécula do MHC e é reconhecido por uma célula T específica. Os epítopos de células B são determinantes antigênicos reconhecidos pelas células B e são tipicamente motivos estruturais na superfície do antígeno.

Epítipo generalizado: descreve o fato de que a resposta a autoantígenos tende a tornar-se mais diversa com a persistência da resposta, devido ao fato de as respostas serem produzidas contra epítopos que não o original.

Epítipo linear: ver **Epítopos contínuos**.

Epítipo monomórfico: alguns anticorpos reconhecem todas as formas alélicas de uma molécula polimórfica como uma proteína do MHC de classe I; diz-se que esses anticorpos reconhecem um epítipo monomórfico.

Epítopos conformacionais: também denominados descontínuos, alguns epítopos em um antígeno proteico recebem esta denominação porque são formados de várias regiões separadas na sequência primária de uma proteína pelo dobramento proteico. Anticorpos que se ligam aos epítopos conformacionais ligam somente as proteínas nativas dobradas.

Epítopos contínuos: também denominados lineares, são determinantes antigênicos em proteínas, contíguos na sequência de aminoácidos e, portanto, não requerem o dobramento da proteína para que haja a ligação com o anticorpo. Os epítopos detectados pelas células T são contínuos.

Epítomos crípticos: qualquer epítopo que não pode ser reconhecido por um receptor de linfócito até que o antígeno tenha sido degradado e processado.

Epítomos descontínuos: ver **Epítomos conformacionais**.

ERAAP: ver **Aminopeptidase associada ao retículo endoplasmático associada ao processamento do antígeno**.

Eritroblastose fetal: forma grave de doença hemolítica, na qual anticorpos maternos anti-Rh penetram no feto e produzem uma anemia hemolítica tão grave que o produto da gestação passa a ter principalmente eritroblastos imaturos no sangue periférico.

Erp57: molécula chaperona envolvida no carregamento do peptídeo para a molécula do MHC de classe I no retículo endoplasmático.

Esclerose múltipla: doença neurológica caracterizada pela desmielinização focal no sistema nervoso central, pela infiltração linfocitária no cérebro e por sua evolução crônica. Acredita-se ser uma doença autoimune.

Esclerose nodular: ver **Doença de Hodgkin**.

Esfingosina 1-fosfato-1 (S1P): lipídeo com atividade quimiotática que controla a saída das células T dos linfonodos. Parece existir um gradiente de concentração de S1P entre os tecidos linfoides e a linfa ou o sangue, de modo que as células T virgens que expressam um receptor S1P são levadas dos tecidos linfoides de volta para a circulação.

Espaçador: ver **Regra 12/23**.

Especificidade: a especificidade de um anticorpo determina sua capacidade de distinguir o imunógeno de outros antígenos.

Espectrotipagem: usada para definir certos tipos de segmentos gênicos de DNA que apresentam um espaçamento repetitivo de três nucleotídeos, ou um códon.

Estroma tímico: consiste em células epiteliais e de tecido conectivo que formam o microambiente essencial ao desenvolvimento dos linfócitos T.

Exclusão alélica: refere-se ao fato de que, em indivíduos heterozigotos, somente um alelo da região C alternativa de cadeia leve ou pesada é expresso em uma única célula B e em uma molécula de imunoglobulina. O termo tornou-se mais generalizado para descrever a expressão de um receptor de especificidade única em células com potencial de expressar dois ou mais receptores.

Exclusão isotípica: descreve o uso de um ou outro isotipo de cadeia leve, κ ou λ , em uma determinada célula B ou anticorpo.

Expansão clonal: proliferação de linfócitos antígeno-específicos em resposta ao estímulo antigênico e precede sua diferenciação em células efetoras. Trata-se de uma etapa essencial na imunidade adaptativa, permitindo que as raras células antígeno-específicas aumentem em número, de modo a poder combater efetivamente o patógeno que levou à resposta.

Explosão respiratória: ocorre quando os neutrófilos e macrófagos fagocitam partículas opsonizadas que desencadeiam uma mudança metabólica celular, levando à produção de diversos mediadores.

Expressão codominante: caracteriza-se a expressão de um gene como codominante quando ambos os alelos em um locus são expressos em quantidades aproximadamente iguais em heterozigotos. A maior parte dos genes exibe essa propriedade, inclusive os genes MHC altamente polimórficos.

Extravasamento: movimento de células ou de líquido do interior de vasos sanguíneos para os tecidos vizinhos.

FACS®: ver **Separador de células de fluorescência ativada**.

Fagocitose: internalização de matéria particulada por células. Em geral, as **células fagocitárias** (ou, simplesmente, **fagócitos**) são macrófagos ou neutrófilos, e as partículas são bactérias ou partículas virais ingeridas e destruídas. O material ingerido é contido em uma vesícula chamada **fagossoma**, que se funde a um ou mais lisossomas, a fim de constituir o **fagolisossoma**. As enzimas lisossômicas

desempenham papel importante na destruição dos agentes patogênicos e na sua degradação a pequenas moléculas.

Família hematopoietina: grande família de citocinas estruturalmente relacionadas que incluem fatores de crescimento e muitas interleucinas com papéis na imunidade inata e adaptativa.

Família TNF: esta família de citocinas inclui tanto membros secretados (fator de necrose tumoral α (TNF) e linfotoxinas) quanto ligados à membrana (ligante CD40).

Fármacos imunossupressores: são compostos que inibem as respostas imunes adaptativas e que são utilizadas, principalmente, no tratamento da rejeição de enxertos e da doença autoimune grave.

FAS: membro da família dos receptores de TNF, sendo expresso em determinadas células, tornando-as suscetíveis à morte pelas células que expressam o **ligante fas (FasL)**, um membro da família TNF de proteínas de superfície celular. A ligação do ligante Fas ao Fas ativa a apoptose nas células portadoras do Fas.

Fase aguda: a fase aguda da infecção pelo HIV ocorre logo após a infecção e é caracterizada por uma doença semelhante à gripe, abundância do vírus na corrente sanguínea e redução no número de células T CD4 circulantes.

Fator ativador de plaquetas (PAF): mediador lipídico que ativa a cascata de coagulação sanguínea e vários outros componentes do sistema imune inato.

Fator B, fator D, fator H, fator I, Fator P: componentes da via alternativa de ativação do complemento. O **fator B** atua de forma similar ao C2b na via clássica. O **fator D** é uma serina protease que cliva fator B. O **fator H** é uma proteína inibidora com um papel similar ao do fator de aceleração e decaimento. O **fator I** é uma protease que cliva vários componentes da via alternativa. O **fator P**, ou properdina, é um componente regulador positivo da via alternativa. Ele estabiliza a C3 convertase da via alternativa na superfície das células bacterianas.

Fator de aceleração e decaimento (DAF ou CD55): molécula de superfície celular que protege as células da lise pelo complemento. Sua ausência causa a doença hemoglobinúria paroxística noturna.

Fator de célula-tronco (SCF): refere-se a uma proteína transmembrana encontrada em células do estroma da medula óssea, que reage com *Kit*, um receptor de sinalização carregado em células B e outras células brancas em desenvolvimento.

Fator de necrose tumoral- α (TNF- α): citocina produzida por macrófagos e linfócitos T que possui múltiplas funções na resposta imune. Este fator é o protótipo da família TNF de citocinas. Essas citocinas atuam como proteínas secretadas ou associadas às células que interagem com a família do **receptor do fator de necrose tumoral (TNFR)**, que se comunica com o interior da célula por meio dos componentes conhecidos como TRAFs (fatores associados ao receptor do fator de necrose tumoral).

Fator de necrose tumoral- β (TNF- β): ver **Linfotoxina**.

Fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF): citocina envolvida no crescimento e na diferenciação de células das linhagens mielóide, incluindo células dendríticas, monócitos, macrófagos tissulares e células da linhagem granulocítica.

Fator nuclear de células T ativadas (NFAT): o fator de transcrição, chamado fator nuclear de células T ativadas, é um complexo de uma proteína chamada NFA-Tc, que é mantida no citoplasma pela fosforilação da serina/treonina, e o dímero conhecido como Fos/Jun, conhecido como AP-1. Quando ativado em resposta à sinalização do receptor do antígeno no linfócito, ela move-se do citoplasma para o núcleo pela clivagem dos resíduos fosfatos pela calcineurina, como as fosfatases serina/treonina.

Fator P: ver **Properdina**.

Fatores de troca de nucleotídeos guanina (GEFs): proteínas que compartilham a capacidade de remover a guanina difosfato (GDP) das proteínas G pequenas, permitindo que a guanina trifosfato (GTP) ligue-se e ative a proteína G.

FCAS: ver **Síndrome autoinflamatória fria familiar**.

FDC: ver **Células dendríticas foliculares**.

Febre mediterrânea familiar (FMF): doença hereditária autossômica recessiva autoinflamatória grave. É causada por uma mutação no gene que codifica a pirina, mas ainda não se sabe como isso causa a doença.

Febre reumatoide: causada por anticorpos de *Streptococcus*. Estes anticorpos fazem reação cruzada com antígenos do coração, do rim e das articulações.

FHL: ver **Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar**.

Fibrose cística: uma doença hereditária na qual um defeito em uma proteína de transporte de membrana resulta, entre outros sintomas, na secreção de um muco pegajoso e espesso nas vias aéreas, congestionando os pulmões e aumentando o risco de falência respiratória e infecções pulmonares.

Ficolinas: proteínas ligadoras de carboidratos que iniciam a via da lectina de ativação do complemento. São membros da família de colectinas e se ligam à N-acetilglicosamina presente na superfície de alguns patógenos.

Fissura de ligação do antígeno ou sulco de ligação do antígeno: sulco longitudinal no topo da superfície de uma molécula do MHC onde o peptídeo antigênico é ligado.

FK506: ver **Tacrolimus**.

Flutuação antigênica: o vírus da influenza varia, anualmente, através de um processo de flutuação antigênica, na qual mutações de genes do vírus determinam pequenas diferenças da estrutura dos antígenos virais de superfície.

FMF: ver **Febre Mediterrânea familiar**.

Focalização isolelétrica: técnica eletroforética em que proteínas migram em um gradiente de pH até alcançarem um local em que sua carga líquida é neutra, ou seja, seu ponto isolelétrico. Proteínas sem carga não migram mais, de maneira que cada proteína é focalizada em seu ponto isolelétrico.

Foco primário: durante as respostas humorais T-dependentes, forma-se um foco primário de ativação de linfócito B na vizinhança da margem entre as áreas de células T e B do tecido linfóide. Aqui, as células T e B interagem, e os linfócitos B podem se diferenciar diretamente em células produtoras de anticorpos ou podem migrar para os folículos linfóides, a fim de serem objetos de ulterior proliferação e diferenciação.

Folhas β : um dos blocos estruturais fundamentais das proteínas, consistindo em fitas adjacentes de aminoácidos estendidos (**fitas β**), unidos por interações entre os grupos amida e carbonila. Ao longo de uma única fita, cadeias laterais de aminoácidos alteram as duas margens do folheto. As folhas β podem ser paralelas, caso em que as fitas adjacentes correm na mesma direção, ou antiparalelas, quando as fitas adjacentes seguem em direções opostas. Todos os domínios de imunoglobulinas são feitos de folhas β antiparalelas. Um **barril β** ou um **sanduíche β** é outra maneira de descrever a estrutura do domínio da imunoglobulina.

Folheto linfóide periarteriolar (PALS): refere-se à região mais interna da polpa branca do baço e contém, principalmente, linfócitos T.

Folículos: tecidos linfóides periféricos, como linfonodos, baço e placas de Peyer, contêm grandes áreas de células B chamados de folículos, que são distribuídos ao redor das células dendríticas foliculares.

Folículos linfóides: os tecidos linfóides periféricos, como os linfonodos, contêm folículos linfóides compostos de células dendríticas foliculares e linfócitos B. Os folículos linfóides primários contêm linfócitos B em repouso. Quando um folículo primário é invadido por células B ativas, um centro germinal é formado neste local e o folículo é chamado de folículo linfóide secundário.

Folículos linfóides isolados: tipo de mucosa do tecido do intestino formado principalmente por células B.

Folículos linfóides primários: este folículos dos órgãos linfóides periféricos são agregados dos linfócitos T em repouso. Cf. **Folículos linfóides secundários**.

Folículos linfóides secundários: um folículo linfóide se desenvolve e folículo linfóide secundário após a entrada de células B ativas, que se proliferam e se maturam no local, formando um centro germinal.

Fosfatidil 3-quinase (PI 3-quinase): enzima que fosforila o fosfolipídeo PIP₂ da membrana pra PIP₃ (fosfatidilinositol bifosfato-3,4,5-trifosfato). É parte de várias vias de sinalização intracelular distintas.

Fosfatidil 3,4-inositol bifosfato (PIP2): fosfolipídeo associado à membrana que é clivado pela fosfolipase C- γ , produzindo as moléculas de sinalização diacilglicerol e inositol trifosfato.

Fosfolipase C- γ (PLC- γ): constitui uma enzima-chave na transdução do sinal. É ativada por tirosina quinases ativadas pela ligação ao receptor; a fosfolipase C- γ ativada cliva o fosfolipídeo inositol, como PIP₂ em trifosfato de inositol e diacilglicerol.

Fosforilação proteica: adição covalente de um grupo fosfato a um local específico em uma proteína. A fosforilação pode alterar a atividade da proteína e, também, promover novos sítios de ligação de combinação para que outras proteínas possam interagir.

Fragmento Fab: a molécula de anticorpo clivada pela papaína consiste em um único braço de anticorpo composto por uma cadeia leve e a metade aminoterminar da cadeia pesada, mantidas juntas por uma ponte dissulfídrica intercadeia. A enzima pepsina cliva uma molécula de anticorpo para produzir o **fragmento F(ab')₂**, no qual os dois braços da molécula de anticorpo permanecem ligados. Ver também **Fragmento Fc**.

Fragmento Fc: o fragmento Fc de um anticorpo clivado pela enzima papaína compreende as metades carboxiterminais das duas cadeias pesadas, unidas por pontes dissulfídicas na região da dobradiça. Ver também **Fragmento Fab**.

Fragmento Fv de cadeia simples: compreende uma região V de uma cadeia pesada ligada por um segmento de peptídeo sintético a uma região V de uma cadeia leve, pode ser produzido por engenharia genética.

Funções imunes efetoras: são todos aqueles componentes e funções do sistema imune que contêm uma infecção e a eliminam, por exemplo, complemento, macrófagos, neutrófilos e outros leucócitos, anticorpos e células T efetoras.

Fungos: microrganismos eucarióticos unicelulares – leveduras e bolores – que podem causar diversas doenças. A imunidade aos fungos é complexa e envolve tanto respostas humorais como celulares.

Fv: o **fragmento de cadeia única Fv** compreende a região V da cadeia pesada ligada por um segmento peptídico sintético à região V de cadeia leve que pode ser produzido por engenharia genética.

Fyn: ver **Tirosina quinase**.

γ : no contexto das imunoglobulinas, γ é a cadeia pesada da IgG.

GALT: ver **Tecidos linfóides associados ao intestino**.

Gama-globulinas: as proteínas plasmáticas podem ser separadas em albumina e globulinas α , β e γ , com base em sua mobilidade eletroforética. A maioria dos anticorpos migra como gama-globulina, e os pacientes destituídos de anticorpos são ditos padecerem de agamaglobulinemia, com fundamento na ausência de gama-globulinas na eletroforese sérica.

GAP: ver **Proteína ativadora de GTPase**.

GEFs: ver **Fatores de troca de nucleotídeos guanina**.

Gene Ir: ver **Genes de resposta imune**.

Gene letal recessivo: gene necessário para o homem ou animal desenvolver-se até o estágio adulto. Quando as duas cópias do gene são defeituosas, o feto morre no útero ou logo após o nascimento.

Gene nocaute ou gene alvo: maneira de inativar um gene em específico por recombinação homóloga com a introdução de um DNA desenhado para esse

propósito. Camundongos portadores de tais genes nocautes em seus genomas podem ser produzidos.

Genes ativadores de recombinação: ver **RAG-1 e RAG-2**.

Genes de resposta imune (Ir): termo usado no passado para descrever um polimorfismo gênico que controla a intensidade da resposta imune a um antígeno em particular. Virtualmente, todos os fenótipos Ir são agora conhecidos devido às diferenças entre alelos dos genes para as moléculas do MHC, especialmente as moléculas do MHC de classe II, que causam alterações na capacidade de se ligarem a determinados antígenos peptídicos. Atualmente, essa denominação é pouco utilizada.

Genes RAG-1 e RAG-2: genes ativadores de recombinação, **RAG-1** e **RAG-2**, codificam as proteínas RAG-1 e RAG-2, que são essenciais para o rearranjo dos genes de receptores de células T e de imunoglobulinas. Camundongos que não possuem um desses genes não podem formar receptores e, portanto, não possuem linfócitos.

Geneterapia somática: correção de um defeito genético mediante a introdução de um gene normal na medula óssea ou outros tipos celulares.

Globulina antilinfócito: anticorpo produzido em outra espécie contra células T humanas.

Glomerulonefrite membranosa: doença renal caracterizada por proteinúria e muitos depósitos de anticorpos e complemento.

GlyCAM-1: molécula semelhante à mucina, encontrada nas vênulas endoteliais altas dos tecidos linfóides. É um importante ligante para a molécula de selectina-L, expressa em linfócitos virgens, orientando tais células a deixarem o sangue e penetrarem nos tecidos linfóides.

Gnotobióticos: camundongos que são criados na ausência completa de flora intestinal ou outra flora são chamados **livre de germes** ou **gnotobióticos**. Tais camundongos possuem sistema imune muito depletado, mas podem responder normalmente a qualquer antígeno específico, desde que este antígeno esteja misturado a um forte adjuvante.

Granulinsina: proteína citotóxica presente nos grânulos citotóxicos das células T CD8 citotóxicas e células NK.

Granulócito: ver **Leucócito polimorfonuclear**.

Granuloma: local de inflamação crônica, usualmente iniciado por agentes infecciosos persistentes, como as micobactérias, ou por um corpo estranho não-degradável. Os granulomas têm uma área central de macrófagos, com frequência fundidos em células gigantes multinucleadas, circundadas por linfócitos T.

Grânulos citotóxicos: contêm as proteínas citotóxicas perforina, granzimas e granulolisina as quais são características das células T citotóxicas CD8 e células NK.

Granzimas: serina proteases produzidas por células T CD8 citotóxicas e estão envolvidas na indução de apoptose nas células-alvo.

GVHD: ver **Doença do hospedeiro versus enxerto**.

HAART: ver **Terapia antirretroviral altamente ativa**.

Hanseníase (mal de Hansen, lepra): causada pelo *Mycobacterium leprae* e ocorre em uma variedade de formas clínicas. Existem duas formas polares, a forma virchowiana, caracterizada pela grande multiplicação dos bacilos e por abundante síntese de anticorpos, sem imunidade celular, e a forma tuberculóide, na qual poucos bacilos são vistos nos tecidos, existem poucos ou nenhum anticorpo, mas a imunidade celular é muito ativa. As outras formas da doença são intermediárias entre as formas polares.

Haplótipo: conjunto de genes associado a um genoma haploide. O termo é usado principalmente em conexão com os genes do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), usualmente herdado como um haplótipo de cada progenitor.

Haplótipo MHC: os genes do MHC são herdados, na maioria das vezes, como um haplótipo MHC, como um conjunto de genes herdados de um dos pais. Portanto, se os pais forem ab ou cd, sua prole será, provavelmente, ac, ad, bc ou bd.

Haptenos: moléculas que podem reagir com o anticorpo, mas não são capazes de, por si próprias, induzir uma resposta imune adaptativa. Os haptenos devem ser quimicamente unidos a portadores proteicos para poderem evocar respostas em anticorpos e em células T.

Hemaglutinação passiva: técnica para detecção de anticorpos, na qual células vermelhas são recobertas com o antígeno e o anticorpo é identificado pela aglutinação das hemácias sensibilizadas.

Hemaglutinina: qualquer substância que pode causar aglutinação das células vermelhas, um processo conhecido como **hemaglutinação**. As hemaglutininas no sangue humano são anticorpos que reconhecem os antígenos de grupo ABO. Os vírus da influenza e alguns outros possuem moléculas de hemaglutinina que devem unir-se a glicoproteínas das células hospedeiras, a fim de iniciar o processo infeccioso.

Hematopoiese: refere-se à formação de todos os elementos celulares do sangue e, no homem, ocorre na medula óssea. Todas as células sanguíneas se originam de **células-tronco hematopoiéticas** pluripotentes na medula óssea e subsequentemente se diferenciam em diferentes tipos de células sanguíneas.

Hemoglobinúria paroxística noturna (PNH): doença na qual as proteínas reguladoras do complemento estão defeituosas, de modo que a ativação desse sistema leva a episódios espontâneos de hemólise.

Heptâmero: são sequências de DNA de sete nucleotídeos conservados dos segmentos gênicos que flanqueiam as sequências sinais de recombinação (RSSs) nos locos dos receptores de células T e das imunoglobulinas.

Heptâmero de nucleotídeos: os segmentos genéticos que se recombinam para formarem domínios variáveis dos receptores imunes são flanqueados, em um ou em ambos os lados, por sequências sinalizadoras de recombinação, consistindo de um heptâmero (sete nucleotídeos), seguido por um espaçador de 23 pares de bases e por um nonâmero de nucleotídeos. As sequências do heptâmero e do nonâmero são altamente conservadas para todos os segmentos gênicos de receptores, e estas sequências sinalizadoras de recombinação orientam a recombinação somática dos segmentos gênicos de receptores, sendo removidas durante a junção do segmento gênico.

Heterozigotos: indivíduos heterozigotos para um dado gene possuem dois alelos diferentes daquele gene.

HEV: ver **Vênulas endoteliais altas**.

Híbridomas: os anticorpos monoclonais são mais comumente produzidos por linhagens de células híbridas ou híbridomas, estes formados pela fusão de um linfócito B produtor de anticorpo específico com uma célula mielomatosa, selecionada por sua capacidade de crescer em cultura de tecido e pela ausência de síntese de cadeia de imunoglobulinas.

Híbridos de células T: formados pela fusão de um linfócito T ativado específico com uma célula T linfomatosa. As células híbridas são portadoras do receptor da célula T parental e crescem, progressivamente, como as células de um linfoma.

Hiperimunização: imunização repetitiva destinada a obter um estado aumentado de imunidade.

Hipermutação somática: durante as respostas das células B ao antígeno, os genes de região V sofrem hipermutação somática, visando à geração de vários anticorpos, alguns dos quais se ligam com maior afinidade. O evento permite aumentar a afinidade da resposta humoral, mas estas mutações afetam apenas células somáticas e não são herdadas pela transmissão por linha germinativa.

Hipersensibilidade de contato: forma de hipersensibilidade do tipo retardado, na qual células T respondem a antígenos introduzidos pelo contato com a pele. A hera venenosa produz reações de sensibilidade devido à resposta de células T face ao antígeno penta-decatecol da folhas desse vegetal.

Hipersensibilidade tardia: também conhecida como hipersensibilidade do tipo IV, é uma forma de imunidade mediada por células, induzida pelo antígeno na pele, mediada pelas células T_H1 CD4. Recebe a denominação de hipersensibilidade tardia porque a reação aparece entre horas e dias após a injeção do antígeno. Cf. **hipersensibilidade imediata**.

Hipótese da avides (antigamente chamada hipótese da afinidade): trata da seleção de célula T no timo, estabelecendo que os linfócitos T devem ter uma afinidade mensurável para moléculas MHC próprias a fim de amadurecerem, embora uma afinidade não tão grande que possa causar ativação da célula em amadurecimento, uma vez que isso poderia exigir que a célula fosse deletada para manter a autotolerância.

Hipótese da higiene: ver **Hipótese da regulação contrária**.

Hipótese de regulação contrária: propõe que todos os tipos de infecção precoce na infância possam proteger contra o desenvolvimento de atopia direcionando a produção de citocinas como a IL-10 e o fator de crescimento e transformação- β , que podem regular de maneira negativa as respostas de células T_H1 e T_H2 .

Histamina: trata-se de uma amina vasoativa armazenada nos grânulos de células mastocitárias. A histamina liberada pela reação do antígeno com moléculas de IgE ligadas a mastócitos causa dilatação dos vasos sanguíneos locais e contração de fibras musculares lisas, produzindo alguns dos sintomas das reações de hipersensibilidade imediata. Os anti-histamínicos são fármacos que podem neutralizar a ação da histamina.

Histocompatibilidade: refere-se à habilidade dos tecidos de um indivíduo em aceitar ou rejeitar o enxerto, se transplantado de outro indivíduo, e aos mecanismos biológicos que determinam a aceitação ou rejeição.

Histocompatibilidade-2 (H-2): o complexo principal de histocompatibilidade de camundongos é chamado histocompatibilidade-2 ou H-2 e seus haplótipos são descritos em letras minúsculas e sobrescritos como em H-2^b.

HIV: ver **Vírus da imunodeficiência humana**.

HLA (*human leukocyte antigen*): designação genética para o complexo de histocompatibilidade humano. Os locos individuais são designados por letras maiúsculas, como em HLA-A, e os alelos são referidos por números, como em HLA-A*0201.

HLA-DO: as moléculas MHC de classe II atípicas agem como um regulador negativo da HLA-DM, combinando-se a ele e inibindo a liberação de CLIP das moléculas MHC de classe II nas vesículas intracelulares.

HLA-DM: o MHC humano contém um conjunto de genes semelhante ao MHC de classe II, que codifica o HLA-DM, este envolvido no carregamento de peptídeos em moléculas MHC de classe II. Em camundongos existe um gene homólogo chamado H-2M.

Homeostase: termo para descrever o estado fisiológico normal. No caso do sistema imune, a homeostase se refere ao estado (p. ex., número de linfócitos) de um indivíduo não-infectado.

Hospedeiro versus enxerto (HVGd): outro nome para a reação de rejeição de aloenxerto. O termo é usado principalmente em transplante de medula óssea.

Humanização: termo utilizado para descrever a engenharia genética das alças hipervariáveis de camundongos para especificidade desejada de anticorpos humanos para uso como agentes terapêuticos. Tais anticorpos são menos prováveis de causar uma resposta imune em indivíduos tratados do que com os anticorpos naturais dos camundongos.

iC3b: fragmento inativo do complemento produzido pela clivagem do C3b e é o primeiro passo na inativação do C3b.

ICAM (*intercellular adhesion molecule*): ver **Molécula de adesão intercelular**.

ICOS: proteína coestimulatória induzível, é uma proteína relacionada ao CD28 que é induzida nas células T ativadas e que pode aumentar as respostas das células T. Ela liga-se a um ligante conhecido como LICOS, que é diferente das moléculas B7.

Icossomas: pequenos pedaços de membrana cobertos com complexos imunes que fragmentam as extensões das células dendríticas foliculares nos folículos linfóides, nas fases iniciais de uma resposta humoral secundária ou subsequente.

Idiotipo: cada molécula de imunoglobulina tem o um único grupo de características conhecido como **idiotipo**.

IEL: ver **Linfócito intraepitelial**.

IFN- α , IFN- β , IFN- γ : ver **Interferon- α e β ; interferon- γ** .

Ig: abreviação padrão para a palavra **imunoglobulina**.

IgA: classe de imunoglobulina caracterizada pela cadeia pesada α . Anticorpos IgA são a principal classe secretada pelos tecidos linfóides das mucosas.

IgA secretora: anticorpo IgA dimérico secretado através da superfície das mucosas.

Ig α , Ig β : ver **Receptor de antígeno de células B**.

IgD: classe de imunoglobulina caracterizada pela cadeia pesada δ . Anticorpos IgD são encontrados como imunoglobulinas de superfície em linfócitos B maduros, mas sua função é desconhecida.

IgE: classe de imunoglobulina caracterizada pela cadeia pesada ϵ . Anticorpos IgE estão envolvidos nas reações alérgicas e defesa contra infecções parasitárias.

IgG: classe de imunoglobulina caracterizada pela cadeia pesada γ . Anticorpos IgG são a classe mais abundante das imunoglobulinas encontradas no plasma.

IgM: classe de imunoglobulina caracterizada pela cadeia pesada μ . Anticorpos IgM são os primeiros a serem expostos na superfície das células B.

Ignorância imune: descreve uma forma de autotolerância, na qual linfócitos reativos e seu antígeno-alvo são, ambos, detectáveis em um indivíduo, ainda que não ocorra qualquer ataque autoimune. A maioria das doenças autoimunes provavelmente acontece quando a ignorância imune é quebrada.

IL: ver **Interleucina**.

ILs: ver **Linfócitos semelhantes aos inatos**.

Imunidade: habilidade de resistir à infecção a um patógeno em particular. Ver também **Imunidade protetora**.

Imunidade adotiva: imunidade conferida a um receptor virgem ou irradiado mediante a transferência de células linfóides a partir de um doador ativamente imunizado. O processo é conhecido como **transferência adotiva** ou **imunização adotiva**.

Imunidade humoral: a imunidade protetora pode ser dividida em imunidade mediada por células e imunidade humoral, esta mediada por anticorpos elaborados em uma resposta imune humoral. A imunidade humoral pode ser transferida para recipientes virgens por meio do soro imune, portador de anticorpo específico, ao passo que a imunidade mediada por células somente pode ser transferida por meio de células especificamente imunes.

Imunidade inata: as fases iniciais da resposta do hospedeiro contra a infecção dependem da **imunidade inata**, na qual uma variedade de mecanismos de resistência inata reconhece e responde à presença de agentes patogênicos em uma **resposta imune inata**. A imunidade inata está presente em todas as pessoas a qualquer tempo, não aumenta com a repetida exposição a um dado microrganismo e não discrimina entre os vários agentes de infecção.

Imunidade mediada por células ou respostas imunes mediadas por células: descreve qualquer resposta imune adaptativa na qual as células T antígeno-específicas desempenham o papel principal. O conceito compreende toda a imunidade adaptativa que não pode ser transferida a um receptor virgem através de anticorpos séricos. A resposta imune mediada por célula primariamente é uma resposta de células T que ocorre no primeiro encontro com um antígeno. Cf. **Imunidade humoral**.

Imunidade protetora: é a resistência anti-infecciosa específica que se segue à doença ou à vacinação. Está ligada à resposta imune adaptativa, que constrói a memória imunológica daquele patógeno.

Imunização: refere-se à provocação deliberada de uma resposta imune adaptativa, através da inoculação de antígenos. Ver também **Imunização ativa** e **Imunização passiva**.

Imunização ativa: a imunização através de um antígeno para provocar imunidade adaptativa é chamada de imunização ativa, para distingui-la da transferência do anticorpo a um indivíduo virgem, que se conhece como imunização passiva.

Imunização de reforço (booster): aplicada após a imunização primária, para aumentar os títulos de anticorpos.

Imunização passiva: a injeção de anticorpos ou de soro imune em um receptor virgem é chamada de imunização passiva, em contraposição à imunização ativa, ou seja, a indução de uma resposta imune pela inoculação de antígenos.

Imunização primária (priming): Fala-se em *priming* ou instrução quando o antígeno for apresentado aos linfócitos T ou B em uma forma imunogênica; a consequência é a instrução de células que podem responder como células da memória em uma segunda ou em subsequentes respostas imunes.

Imunização secundária: uma resposta secundária do anticorpo é a resposta do anticorpo induzida por uma segunda injeção ou reforço de antígeno – uma imunização secundária. A resposta secundária inicia logo após a injeção de antígeno, alcança altos níveis e tem maior afinidade que a resposta primária, além de ser dominada por anticorpos IgG. Além disso, a resposta para cada imunização é cada vez mais intensa; dessa forma, a segunda, terceira e subsequentes respostas são de magnitude aumentada.

Imuno-histoquímica: a identificação de antígenos nos tecidos, feita por meio de produtos visíveis produzidos pela degradação de um substrato incolor por enzimas conjugadas a anticorpos, é chamada de imuno-histoquímica. Esta técnica tem a vantagem de poder ser combinada a outros corantes especiais vistos sob o microscópio óptico, ao passo que a microscopia fluorescente requer um microscópio especial de campo escuro.

Imunobiologia: consiste no estudo das bases biológicas da defesa do hospedeiro contra as infecções.

Imunoblotting: técnica comum na qual as proteínas são separadas por eletroforese em gel e transferidas para uma membrana de nitrocelulose e reveladas por anticorpos específicos marcados.

Imunodeficiência combinada severa (SCID = severe combined immune deficiency): doença de deficiência imune, na qual não são produzidas respostas de células T ou de anticorpos. Geralmente, resulta de deficiências de células T e, em camundongos, a mutação *scid* causa esta imunodeficiência combinada severa.

Imunodeficiência combinada severa ligada ao X (X-linked SCID): doença em que o desenvolvimento dos linfócitos T falha em uma etapa intratímica precoce e não há produção de células T maduras ou produção de anticorpos dependentes célula T. Deve-se a um defeito em um gene que codifica a cadeia γ c que é um componente de receptores de várias citocinas distintas.

Imunodeficiência variável comum (CVID): deficiência na síntese de anticorpo, relativamente comum, cuja patogênese ainda não é compreendida. Existe uma forte associação com o mapeamento gênico no MHC.

Imunodominante: os epítomos imunodominantes são aqueles epítomos em um antígeno que é, preferencialmente, reconhecido pelas células T, de modo que aquelas células T específicas para esses epítomos dominam a resposta imune.

Imunoedição: fase da vigilância imune em que acredita-se ocorrer em células tumorais que não são completamente eliminadas como um resultado de seu reconhecimento inicial pelo sistema imune. Durante esta fase, ocorre a maturação posterior das células tumorais e as células que escaparam da eliminação pelo sistema imune são selecionadas para sobrevivência.

Imunoelctroforese: técnica na qual os antígenos são identificados, inicialmente, por sua mobilidade eletroforética e, depois, por imunodifusão.

Imunoevasinas: proteínas produzidas por alguns vírus que impedem o surgimento de complexos peptídeo:MHC de classe I nas células infectadas, prevenindo,

dessa forma, o reconhecimento das células infectadas por vírus pelas células T citotóxicas.

Imunofilinas: proteínas das células T que são ligadas por fármacos imunossuppressores, ciclosporina A, tacrolimus e rapamicina. Os complexos formados desta maneira, interferem nas vias de sinalização intracelular e previnem a expansão clonal dos linfócitos seguidos de ativação do antígeno.

Imunofluorescência: técnica destinada à identificação de moléculas, mediante o uso de anticorpos marcados por fluorocromos. O anticorpo fluorescente ligado pode ser detectado por microscopia (**microscopia imunofluorescente**), por citometria de fluxo ou por fluorometria, dependendo da metodologia seguida. A imunofluorescência indireta utiliza anticorpos anti-imunoglobulinas, marcados por fluorocromos, na identificação de um determinado anticorpo não-marcado.

Imunofluorescência indireta: ver **Imunofluorescência**.

Imunogenética: originalmente, a imunogenética referia-se à análise dos traços genéticos por meio de anticorpos antimoléculas geneticamente polimorfas, como os antígenos de grupos sanguíneos ou as proteínas do MHC. Atualmente, a imunogenética inclui a análise genética de moléculas importantes para a imunologia por qualquer técnica.

Imunógeno: qualquer molécula capaz de evocar uma resposta imune adaptativa após sua introdução em um indivíduo humano ou animal.

Imunoglobulina A: ver **IgA**.

Imunoglobulina D: ver **IgD**.

Imunoglobulina de membrana (mIg): as células B possuem em sua superfície muitas moléculas de imunoglobulinas de membrana de especificidade única que atuam como receptores de antígeno.

Imunoglobulina de superfície: as imunoglobulinas ligadas a membranas e que atuam como receptores de antígeno nas células B são frequentemente referidas como imunoglobulinas de superfície.

Imunoglobulina de superfície celular: receptor de antígeno das células B (ver **Receptor de antígeno de célula B**).

Imunoglobulinas (Ig): família das proteínas a qual pertencem os anticorpos e os receptores de células B.

Imunologia: compreende o estudo de todos os aspectos da defesa do hospedeiro contra a infecção e das consequências adversas das respostas imunes.

Imunologia celular: estudo da base celular da imunidade.

Imunologia dos tumores: consiste no estudo das defesas do hospedeiro contra os tumores, geralmente analisadas pelo transplante de tumores.

Imunopatologia: dano causado ao tecido como resultado de uma resposta imune.

Imunoprecipitação: a presença de uma proteína em particular em uma célula pode ser determinada por sua imunoprecipitação de um extrato celular usando anticorpos específicos marcados para aquela proteína.

Imunoproteossoma: forma do proteossoma encontrado nas células expostas aos interferons e; contém três subunidades diferentes comparados com o proteossoma normal.

Imunorregulação: trata-se da habilidade de o sistema imunológico sentir e regular suas próprias respostas.

Imunoterapia específica a alérgenos: ver **Desensibilização**.

Imunotoxinas: correspondem a anticorpos quimicamente conjugados com moléculas tóxicas, em geral derivadas de toxinas vegetais ou microbianas. O anticorpo dirige a porção tóxica para células específicas. As imunotoxinas estão sendo testadas como agentes antitumorais e como fármacos imunossuppressores.

Imunovigilância: reconhecimento e, em alguns casos, eliminação das células tumorais pelo sistema imune antes de elas se tornarem clinicamente detectáveis.

Inflamação: termo usado para descrever o acúmulo local de fluido, de proteínas plasmáticas e de células brancas, iniciado pelo dano físico, pela infecção ou por uma resposta imune local. O processo também é conhecido como **resposta inflamatória**. Inflamação aguda corresponde a episódios iniciais e, com frequência, transitórios, ao passo que a inflamação crônica ocorre quando a infecção persiste ou durante respostas de autoimunidade. Em diferentes doenças são observadas muitas formas diferentes de inflamação. As células que invadem os tecidos inflamados são chamadas, frequentemente, de **células inflamatórias** ou de infiltrado inflamatório.

Inflamação alérgica crônica: a das vias aéreas é observada na asma crônica, que tem como consequência a resposta alérgica de fase tardia mediada por células.

Inflamação fisiológica: nome dado ao estado normal do intestino, contendo grandes quantidades de linfócitos e outras células que em outros órgãos estão associadas com inflamações crônicas e outras doenças. Acredita-se que este é o resultado da estimulação contínua por organismos comensais e antígenos alimentares.

Inibidor de C1 (C1INH): proteína que inibe a atividade do componente C1 do sistema complemento, reagindo com e inativando a atividade enzimática de C1r:C1s. A deficiência deste inibidor é causa de uma doença conhecida como **edema angioneurótico hereditário**, na qual a ativação espontânea do complemento causa episódios de edema de glote e asfixia.

Iniciador de caspases: na via de sinalização que leva à apoptose, o iniciador de caspase promove apoptose pela clivagem e ativação de outras caspases.

Injeção intradérmica (i.d.): este tipo de procedimento injeta o antígeno dentro da derme da pele.

Inositol trifosfato (IP₃): quando o fosfolípido inositol é clivado pela fosfolipase C_γ, origina o **inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃)** e **diacilglicerol**. O inositol trifosfato atua como um segundo mensageiro móvel e libera íons cálcio dos compartimentos intracelulares no retículo endoplasmático.

Integrase: enzima do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outros retrovírus que medeiam a integração da cópia de DNA do genoma viral no genoma da célula hospedeira.

Integrinas: proteínas heterodiméricas de superfície celular, envolvidas nas interações célula-célula e célula-matriz. São importantes nas interações adesivas entre linfócitos e células apresentadoras de antígeno e na aderência de linfócitos e leucócitos nas paredes de vasos sanguíneos e a migração ao tecido.

Integrinas β₁: constituem uma família de integrinas com cadeias β₁ comuns e cadeias α distintas que funcionam como mediadores da adesão a outras células e a proteínas matriciais extracelulares. Também são conhecidas como antígenos muito tardios (VLA).

Integrinas leucocitárias: aquelas integrinas tipicamente encontradas em leucócitos. Elas têm uma cadeia de β₂ comum com cadeias α distintas e incluem LFA-1 e a ativação tardia de antígenos (VLAs).

Interação primária: a ligação de moléculas do anticorpo ao antígeno é chamada de **interação primária**, distinguindo-a das interações secundárias, nas quais a união é detectada por alguma modificação correlata, como a precipitação do antígeno solúvel ou a aglutinação de antígeno particulado.

Interações secundárias: ver **Interações primárias**.

Interferon-α (IFN-α) e interferon-β (IFN-β): citocinas antivirais produzidas por uma grande variedade de células em resposta à infecção viral, a qual também auxilia as células saudáveis a resistir a infecção viral. Atuam por meio de um **receptor de interferon** comum que sinaliza através da família-Janus de tirosina quinase.

Interferon-γ (IFN-γ): citocina produzida por células T_H1 CD4 efectoras, células T CD8, células NK e sua função primária é a ativação de macrófagos.

Interleucina (IL): termo usado para citocinas elaboradas por leucócitos. Neste texto, utilizamos citocina como o termo mais geral, mas o substantivo interleucina é usado na designação de citocinas específicas, como a interleucina-2 (IL-2). As interleucinas estão citadas no Apêndice II.

Interleucina-2 (IL-2): trata-se de uma citocina produzida por células T virgens ativadas, essencial para a proliferação e diferenciação destas. É uma das citocinas-chave no desenvolvimento da resposta imune adaptativa.

Intranasal (i.n.): administração do antígeno diretamente no nariz, geralmente em forma de aerossol.

IP3: ver **Inositol trifosfato**.

IPC: ver **Células produtoras de interferon**.

IPEX: (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, síndrome ligada ao cromossoma X) é uma condição hereditária muito rara em que as células T regulatórias CD4 e CD25 estão ausentes, causando uma mutação no gene de transcrição do fator FoxP3, levando ao desenvolvimento de autoimunidade.

ISCOMs: complexos imunoestimuladores do antígeno, mantidos no interior de uma matriz lipídica que age como um adjuvante e possibilita que o antígeno seja internalizado no citoplasma após a fusão do lipídeo com a membrana citoplasmática.

Isotipos: o isotipo das cadeias de imunoglobulinas é determinado pelo tipo de região constante (C) que esta possui. As cadeias leves podem ter uma região C κ e outra λ. Cadeias pesadas podem ser dos isotipos μ, δ, γ, α, e ε. As diferentes regiões C das cadeias pesadas são codificadas pelos éxons 3 da região C para o local de rearranjo V(D)J no locus da cadeia pesada. Em células B ativadas, o rearranjo da cadeia pesada na região variável pode estar ligado a diferentes éxons das cadeias pesadas da região C como um resultado do processo de recombinação de DNA conhecido como troca de classe ou **troca de isotipo**. Os diferentes isotipos das cadeias pesadas têm funções efectoras diferentes e determinam a classe e as propriedades funcionais dos anticorpos (IgM, IgD, IgG, IgA, IgE, respectivamente).

ITAMs: ver **Motivos ativadores baseados nos imunorreceptores de tirosina**.

ITIMs: ver **Motivos inibidores ativadores baseados nos imunorreceptores de tirosina**.

JAK (quinase Janus): os receptores de citocinas sinalizam, através das quinases Janus, tirosina quinases que são ativadas pela agregação dos receptores de citocinas. Essas quinases fosforilam proteínas conhecidas como STATs (transdutores de sinal e ativadores de transcrição – *Signal Transducers and Activators of Transcription*). Os STATs são encontrados no citoplasma, mas dirigem-se para o núcleo durante a fosforilação, ativando uma variedade de genes.

Junção de codificação: formada pela junção imprecisa de um segmento gênico V com um segmento (D)J nos genes de imunoglobulina ou do receptor de célula T.

Junção de sinalização: formada pela união precisa de sequências sinalizadoras do reconhecimento no processo de recombinação somática que gera o receptor de célula T e os genes de imunoglobulinas.

κ: no contexto das imunoglobulinas κ é uma das duas classes ou isotipos da cadeia leve.

KARs: ver **Receptores ativadores de células NK**.

Ku: proteína de reparo de DNA necessária para o rearranjo dos genes dos receptores de células T e de imunoglobulinas.

λ: no contexto das imunoglobulinas, λ é uma das duas classes ou isotipos da cadeia leve.

Lâmina própria: camada de tecido conjuntivo subjacente a mucosa do epitélio. Esta contém linfócitos e outras células do sistema imune.

LAT: ver **Ligador de ativação das células T**.

Latência: alguns vírus podem penetrar em uma célula, mas não se replicam, constituindo um estado conhecido como latência. A latência pode ser estabelecida de várias maneiras e, quando o vírus é reativado e entra em replicação, pode produzir a doença.

Lck: a tirosina quinase Lck associa-se mais fortemente às caudas citoplasmáticas do CD4 e CD8 e está envolvida no auxílio da ativação da sinalização do complexo de receptores de células T após a ligação do antígeno.

Lectina ligadora de manose (MBL): também chamada proteína ligadora de manose, é uma proteína de fase aguda presente no sangue que se liga à resíduos de manose. Ela pode opsonizar patógenos que possuem manose em sua superfície e pode ativar o sistema do complemento pela via da lectina ligadora de manose. É importante na imunidade inata.

Lentivírus: fazem parte do grupo dos retrovírus, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), e causam doença após um longo período de incubação.

Lepra: é causada pela *Mycobacterium leprae* e ocorre em várias formas. Há duas formas polares: a lepra lepromatosa, a qual é caracterizada por replicação abundante do bacilo da lepra e uma abundante produção de anticorpos sem o desenvolvimento de imunidade mediada por células, e a lepra tuberculoide, na qual poucos organismos são vistos nos tecidos, há muito pouco ou ausência de anticorpos, mas a imunidade mediada por células é muito ativa. As outras formas de lepra são intermediárias entre as formas polares.

Lepra tuberculoide: ver **Lepra**.

Leucemia: é a proliferação irrestrita de um leucócito maligno, caracterizada por grandes números de células malignas no sangue. As leucemias podem ser linfocíticas, mielocíticas ou monocíticas, dependendo do tipo de leucócito envolvido.

Leucemia linfoblástica aguda: é altamente agressiva. É uma forma indiferenciada de células malignas linfóides derivadas de uma célula progenitora que origina as duas linhagens de células linfóides. A maioria dessas leucemias apresenta uma diferenciação parcial para as linhagens de células B (chamada B-ALL) enquanto a minoria apresenta características de células T (T-ALL).

Leucemia linfocítica crônica (CLLs): tumores de células B encontradas no sangue. A maioria expressa CD5 e regiões variáveis não mutadas e acredita-se, portanto, que sejam derivadas de células B-1.

Leucócito: termo geral que se refere a uma célula sanguínea branca. Os leucócitos incluem linfócitos, leucócitos polimorfonucleares e monócitos.

Leucócitos polimorfonucleares (PMNs): células brancas com núcleos multilobulados e grânulos citoplasmáticos. Existem três tipos de leucócitos polimorfonucleares: os neutrófilos, cujos grânulos se coram com corantes neutros, os eosinófilos, com grânulos coráveis pela eosina, e os basófilos, cujos grânulos são corados por corantes básicos.

Leucocitose: presença de números aumentados de leucócitos na corrente circulatória, sendo comumente observada nas infecções agudas.

Leucotrienos: mediadores lipídicos da inflamação derivados do ácido araquidônico. São produzidos por macrófagos e outras células.

LFA-1, LFA-2, LFA-3: ver **Antígeno funcional de leucócitos**.

li: ver **Cadeia invariante**.

Licenciamento: é a ativação de uma célula dendrítica tornando-a apta a apresentar o antígeno para ativar as células T virgens.

LICOS: é o ligante para o ICOS, uma proteína relacionada ao CD28 que é induzida nas células T ativadas e pode aumentar a resposta das células T. O LICOS é expresso na superfície das células dendríticas ativadas, dos monócitos e das células B.

Ligação cruzada: ocorre quando os receptores de antígeno em um linfócito são unidos por antígenos multivalentes.

Ligadores de ativação das células T (LAT): proteína adaptadora citoplasmática com inúmeras tirosinas que se tornam fosforiladas pela tirosina quinase ZAP-70. Ela se associa às balsas lipídicas da membrana e coordena os eventos posteriores de sinalização na ativação de células T.

Ligante CD40: o crescimento dos linfócitos B é deflagrado, em parte, pela união do ligante CD40 (CD154), expresso em células T auxiliares ativadas, ao CD40 da superfície do linfócito B.

Ligante-1 da glicoproteína selectina-P (PSGL-1): são expressos por células T efectoras ativadas, é um ligante para a selectina-P nas células endoteliais, e podem capacitar as células T a entrar em todos os tecidos em pequenos números.

Linfa: fluido extracelular que se acumula nos tecidos e é levada de volta aos vasos linfáticos através do sistema linfático para o duto torácico e sangue.

Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (FHL): doença inflamatória progressiva e potencialmente letal causada por uma deficiência hereditária de perforina. Ocorre o acúmulo de um grande número de células T CD8 positivas policlonais nos órgãos linfóides e em outros tecidos. Está associada à ativação dos macrófagos que fagocitam as células sanguíneas, incluindo as hemácias e os leucócitos.

Linfoblasto: linfócito que se tornou maior e aumentou sua taxa de RNA e de síntese proteica.

Linfocinas: citocinas produzidas por linfócitos.

Linfócito B: ver **Células B**.

Linfócito T: ver **Células T**.

Linfócito T timo-dependente: as denominações de células T ou de linfócitos T constituem abreviações para a expressão **linfócito T timo-dependente**, a população linfocitária que não se desenvolve na ausência de um timo funcional.

Linfócitos: todas as respostas imune-adaptativas são mediadas por linfócitos. Estes são uma classe de células sanguíneas brancas portadoras de receptores variáveis de superfície celular para o antígeno. Estes receptores são codificados por rearranjos de segmentos gênicos. Existem duas classes principais de linfócitos, os linfócitos B (células B) e os linfócitos T (células T), que participam, respectivamente, da imunidade humoral e da imunidade celular. Os linfócitos pequenos possuem pouco citoplasma e cromatina nuclear condensada. Após o reconhecimento do antígeno, a célula aumenta de tamanho para formar um linfoblasto, prolifera e se diferencia em uma célula efectora antígeno-específica.

Linfócitos B ou células B: constituem uma das duas principais classes de linfócitos. O receptor de antígeno nos linfócitos B, algumas vezes referido como receptor de célula B, é uma molécula de imunoglobulina de superfície. Ativadas pelo antígeno, as células B diferenciam-se em células produtoras de anticorpos da mesma especificidade que seu receptor. As células B são divididas em duas classes. **Células B-1**, também conhecidas como células B CD5, é uma classe atípica, células B de autorrenovação encontradas principalmente nas cavidades pleurais e peritoneais dos adultos. Elas têm um repertório menos diverso de receptores do que as **células B-2**, também conhecidas como células B convencionais, que são produzidas na medula óssea durante toda a vida, emergindo para habitar os tecidos linfóides e sanguíneos.

Linfócitos efetores: desenvolvem-se a partir dos linfócitos virgens após o contato inicial com o antígeno e podem mediar a remoção de patógenos do organismo sem a necessidade de diferenciação, diferentemente dos linfócitos virgens, que devem proliferar e diferenciar-se antes de mediar funções efectoras, e células de memória que devem se diferenciar e, frequentemente proliferar antes de se tornar células efectoras.

Linfócitos intraepiteliais (IELs): linfócitos presentes nas superfícies da mucosa epitelial, como no intestino. Eles são, predominantemente, formados de células T e, no intestino, são, em geral, formados por células T CD8.

Linfócitos pré-B: durante o desenvolvimento das células B, linfócitos pré-B são células que recombinaíram seus genes de cadeias pesadas, mas não os de suas cadeias leves.

Linfócitos pró-B: durante o desenvolvimento das células B, linfócitos pró-B são células que exibiram proteínas marcadoras de superfície mas ainda não completaram a recombinação genética de cadeias pesadas. Estas células podem ser divididas em células pró-B precoces e células pró-B tardias.

Linfócitos semelhantes ao inato (ILLs): tipo de linfócito que contribui a respostas rápidas à infecção pela ativação precoce, mas usa um grupo limitado de segmentos gênicos de receptores de antígeno para fazer imunoglobulinas e receptores de células T.

Linfócitos virgens: linfócitos que nunca encontraram seu antígeno específico e, assim, nunca responderam a ele, distinguindo-os dos linfócitos de memória e efetores. Todos os linfócitos que deixam os órgãos linfoides centrais são linfócitos virgens: os que deixam o timo são células T virgens, e os que saem da medula óssea são células B virgens.

Linfoides: tecidos compostos por linfócitos são conhecidos como **tecidos linfoides**.

Linfoma cutâneo de célula T: crescimento maligno de células T que se alojam na pele.

Linfoma de Burkitt: causado pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e ocorre, principalmente, na África sub-saara.

Linfoma de células do centro folicular: tipo de linfoma de células B que tende a crescer nos folículos dos tecidos linfoides.

Linfoma de células do centro folicular: tipo de linfoma de célula B que tende a crescer nos folículos linfoides.

Linfomas: refere-se a tumores de linfócitos que crescem em tecidos linfoides ou em outros tecidos, mas não penetram no sangue ao menos em grandes números. Há muitos tipos de linfomas que representam a transformação de várias classes de células linfoides.

Linfonodos: tipo de órgãos linfoides periféricos, encontrados em muitos locais através do corpo onde os vasos linfáticos convergem, e são os locais onde as respostas imunes adaptativas são inicializadas. Células apresentadoras de antígeno e os antígenos entregues pelos vasos linfáticos do local da infecção são apresentados para os linfócitos T e B virgens continuamente recirculados através dos linfonodos. Alguns desses linfócitos reconhecerão o antígeno e responderão a eles, desencadeando uma resposta imune adaptativa.

Linfonodos drenantes: termo usado para qualquer linfonodo que localiza-se logo após o local da infecção e recebe os antígenos microbianos via sistema linfático. O linfonodo drenante frequentemente aumenta de tamanho durante a resposta imune e torna-se palpável.

Linfonodos mesentéricos: localizados no tecido conectivo, ligam o intestino à porção posterior da parede abdominal. Estes drenam as placas de Peyer e folículos linfoides isolados do intestino.

Linfopoiese: diferenciação das células linfoides do progenitor linfóide comum.

Linfotoxina (LT): citocina da família do fator de necrose tumoral (TNF) formalmente conhecida como TNF- β . É secretada por células CD4 inflamatórias sendo diretamente citotóxica para algumas células.

Linhagem de célula T clonada: linhagem de células T em contínuo crescimento, derivada de um único progenitor. Estas linhagens devem ser estimuladas pelo antígeno, periodicamente, a fim de ser mantido seu crescimento. Têm sido muito úteis para o estudo da especificidade das células T, além de suas funções.

Linhagem hematopoiética: qualquer série de células em desenvolvimento que derivam de células-tronco hematopoiéticas e resultam na produção de células sanguíneas maduras.

Linhagem mieloide: esta linhagem de células sanguíneas incluem todos os leucócitos, exceto os linfócitos.

Linhagens congênicas: os camundongos de linhagens congênicas são geneticamente idênticos em todos os *locus*, com exceção de um. Cada linhagem é gerada pela retrocruzamento repetitivo de camundongos portadores do traço desejado em uma linhagem que fornece o fundo genético para o grupo de linhagens congênicas. Em imunologia, as linhagens congênicas mais importantes são as **linhagens congênicas resistentes**, desenvolvidas por George Snell, que diferem mutuamente no complexo de histocompatibilidade principal (MHC).

Linhagens de células T: culturas de linfócitos T desenvolvidas mediante repetidos ciclos de estímulo, usualmente proporcionados pelo antígeno ou por células apresentadoras de antígeno. Quando células T isoladas destas culturas são propagadas, originam-se clones de células T ou linhagens clonadas de células T.

Lipopolissacarídeo bacteriano: ver **LPS**.

Lisossomas: organelas acidificadas que contêm muitas enzimas hidrolíticas de degradação. O material dos endossomas é, eventualmente, liberado nos lisossomas por fagocitose ou endocitose mediada por receptores.

Locus estimulatórios menores de linfócitos (MIS): locus não-MHC que provocam fortes respostas primárias mistas de linfócitos. Os locus MI são vírus de tumores mamários endógenos integrados no genoma de camundongos, que produzem seus efeitos produzindo um superantígeno viral codificado pelo terminal 3' do vírus integrado. O superantígeno estimula um grande número de linfócitos T, ligando-se ao domínio V β do receptor de célula T.

Locus genético (plural *loci*): é o local do gene no cromossoma. No caso dos genes para imunoglobulinas e cadeias de receptores de células T, o termo locus se refere à completa coleção de segmentos gênicos e regiões C para as cadeias dadas.

LPS: abreviação para os lipopolissacarídeos da superfície das bactérias Gram-negativas, que estimula os receptores semelhantes ao Toll nas células dendríticas e macrófagos. Ver também **Endotoxina**.

LRR: ver **Repetições ricas em leucinas**.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES): doença autoimune na qual anticorpos contra DNA, RNA e proteínas associadas a ácidos nucleicos formam complexos imunes que danificam a parede dos pequenos vasos, especialmente dos rins.

μ : no contexto das imunoglobulinas, é a cadeia pesada da IgM.

Macroautofagia: engolfamento por uma célula de grandes quantidades de seu próprio citoplasma e sua liberação para os lisossomas para a degradação. É um processo induzido por carência de nutrientes.

Macrófagos: grandes células fagocitárias mononucleares, importantes, como células de limpeza, células de reconhecimento de patógenos e fonte de citocinas pró-inflamatórias da imunidade inata. Na imunidade humoral e mediada por células, são células apresentadoras de antígeno e células fagocíticas efetoras. São células migratórias, derivadas de precursores da medula óssea, sendo encontrados na maioria dos tecidos, onde desempenham um importante papel na defesa do hospedeiro.

Macrófagos de corpo corável: durante o processo de formação do centro germinativo, surgem células chamadas macrófagos de corpo corável, células fagocitárias capazes de engolfar linfócitos B apoptóticos, produzidas em grande número durante o pico da resposta do centro germinativo.

Macropinocitose: característica única das células dendríticas. Grandes quantidades de fluido extracelular são armazenadas em uma única vesícula intracelular. É uma das maneiras de tomada dos antígenos.

MadCAM-1: molécula de adesividade de célula mucosa ou endotelial, que é reconhecida pelas proteínas linfocitárias superficiais, selectina-L e VLA-4, possibilitando o alojamento específico dos linfócitos nos tecidos mucosos.

MALT: ver **Tecido linfóide associado à mucosa**.

MAP quinase, cascata de MAP quinase: ver **Proteína quinase ativada por mitógeno**.

MASP-1 e MASP-2: os componentes da via da lectina de ativação do complemento incluem duas serina proteases, a MASP-1 e a MASP-2 que liga a lectina ligadora de manose e atua na clivagem do C4.

Mastócitos: células grandes encontradas nos tecidos conectivos em todo o corpo, mais abundantemente nos tecidos submucosos e na derme. Os mastócitos contêm grânulos grandes que armazenam uma variedade de moléculas mediadoras, incluindo a amina vasoativa, chamada histamina. Tais células exibem receptores $Fc\epsilon$ ($Fc\epsilon RI$), o que lhes permite reagir com monômeros IgE. A união do antígeno a esta IgE deflagra a desgranulação e a ativação mastocitária, produzindo uma reação de hipersensibilidade imediata, local ou sistêmica. Os mastócitos exercem papel crucial nas reações alérgicas.

Mastócitos de mucosa: mastócitos especializados presentes na mucosa. Estes produzem pouca histamina e grandes quantidades de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos.

Mastocitose: indica uma superprodução de mastócitos.

Maturação da afinidade: refere-se ao aumento da afinidade dos anticorpos produzida durante o curso de uma resposta imune humoral. É especialmente proeminente nas imunizações secundária e subsequentes.

MBL: ver **Lectina ligadora de manose**.

Mecanismos efetores: processos pelos quais os patógenos são destruídos e eliminados do organismo. As respostas inatas e adaptativa usam, em sua maior parte, os mesmos mecanismos efetores visando à eliminação dos agentes patogênicos.

Medula: trata-se, usualmente, de um ponto central ou convergente de órgãos. A medula tímica é a área central de cada lobo, rica em células apresentadoras de antígeno derivadas da medula óssea e células de um epitélio medular distintivo. A medula do linfonodo é um local de concentração de macrófagos e de plasmócitos, através do qual a linfa flui em seu caminho para os linfáticos eferentes.

Medula óssea: local onde ocorre a geração dos elementos celulares do sangue, incluindo as hemácias, os monócitos, os leucócitos polimorfonucleares e as plaquetas. A medula óssea também é, nos mamíferos, o sítio de desenvolvimento das células B e a fonte de células-tronco que dão origem às células T após a migração para o timo. Assim, o transplante de medula óssea pode restaurar todos os elementos celulares do sangue, incluindo as células necessárias para a imunidade adaptativa.

Medula óssea quimérica: formada pela transferência de medula óssea de um camundongo para um animal receptor irradiado, de modo que todos os linfócitos e as células sanguíneas são de origem genética do doador. As quimeras de medula óssea têm sido importantes na elucidação do desenvolvimento de linfócitos e de outras células do sangue.

Memória imune: habilidade do sistema imune de responder mais rápida e eficientemente em um segundo encontro com o antígeno. A memória imune é específica para um antígeno particular e cura toda a vida.

Mensageiros secundários: pequenas moléculas e íons (como Ca^{2+}) produzidos em resposta a um sinal, atuando na amplificação do sinal e carregando-o ao próximo estágio dentro da célula.

MHC: moléculas do MHC de classe I e moléculas do MHC de classe II: ver **Complexo de histocompatibilidade principal**.

MHC classe IB: moléculas codificadas no locus do MHC que não são muito polimórficas como as de classe I e II. Elas apresentam uma série restrita de antígenos.

Myasthenia gravis: refere-se a uma doença autoimune, na qual anticorpos antirreceptor de acetilcolina nas células de músculos esqueléticos causam um bloqueio nas junções neuromusculares, o que conduz a uma fraqueza progressiva e, finalmente, à morte.

Micofenolato: inibidor da síntese de guanosina monofosfato e atua como um fármaco citotóxico imunossupressor. Age matando rapidamente as células em divisão, incluindo os linfócitos que estão se proliferando em resposta ao antígeno.

Microarranjos de DNA: criados colocando-se diferentes DNA em um pequeno *microchip* e usando-o para assessorar a expressão do RNA em células normais ou malignas.

Microautofagia: internalização contínua de citosol no sistema vesicular.

Microorganismos: organismos microscópicos, unicelulares, com exceção, de alguns fungos, que incluem bactérias, leveduras, outros fungos e protozoários, todos podendo causar doenças humanas.

Microorganismos comensais: normalmente vivem inofensivamente em simbiose com seu hospedeiro e, de alguma maneira, conferem um benefício positivo.

Microorganismos patogênicos ou patógenos: microrganismos que podem causar doença quando infectarem um hospedeiro sensível.

Microscopia fluorescente confocal: produz imagens de altíssima resolução, pois possui duas origens de luz fluorescente que chegam juntas em um plano de uma secção mais espessa.

Microscopia imunoeletrônica: anticorpos específicos podem ser utilizados para revelar estruturas celulares ultramicroscópicas pela técnica de microscopia imunoeletrônica. Partículas de ouro de diferentes tamanhos são ligadas ao anticorpo contra proteínas da estrutura e detectadas pelas partículas de ouro a elas ligadas pela microscopia eletrônica.

Microscopia por imunofluorescência: há três formas de detectar moléculas em um tecido: microscopia de **imunofluorescência** que revela a presença de qualquer molécula contra a qual se tenha um anticorpo específico; **imuno-histoquímica**, na qual se liga uma enzima que produz uma mudança na molécula que a torna visível ao microscópio; e **imunoeletromicroscopia**, na qual partículas de ouro de diferentes tamanhos são ligadas a anticorpos e detectadas por microscopia eletrônica.

Mieloma múltiplo: tumor de células plasmáticas, na maioria das vezes detectado como múltiplos focos na medula óssea. As células mielomatosas produzem uma imunoglobulina monoclonal, chamada proteína do mieloma, detectável no plasma de pacientes.

mlg: ver **Imunoglobulina de membrana**.

MIIC: ver **Compartimento do MHC de classe II**.

Mimetismo molecular: tem sido proposto que agentes infectantes podem provocar autoimunidade através de mimetismo molecular, a indução de anticorpos e de células T que reagem com o agente patogênico, mas também interagem com antígenos próprios.

Mitógenos de células B: substâncias que causam a proliferação das células B.

Modulação imune: tentativa deliberada de mudar o curso de uma resposta imune, por exemplo, alterando o viés em direção a um domínio T_H1 ou T_H2 .

Molécula de adesão celular da Síndrome de Down (Dscam): membro da superfamília das imunoglobulinas. Acredita-se que nos insetos elas opsonizam bactérias invasoras e auxiliam sua captura pelos fagócitos. Podem ser produzidas de diversas formas como resultado do processamento alternativo.

Moléculas de adesão: ver **Moléculas de adesão celular**.

Moléculas de adesão celular: moléculas que medeiam a ligação de uma célula à outra ou de uma célula às proteínas da matriz extracelular. As integrinas, selectinas e os membros da superfamília de imunoglobulinas (p. ex., ICAM-1), o CD44 e as proteínas relacionadas são todas importantes moléculas de adesão celular que atuam no sistema imune.

Moléculas de adesão intercelular: ver **ICAMs**.

Moléculas do MHC: nome geral dado às glicoproteínas altamente polimórficas codificadas pelos genes do MHC de classe I e MHC de classe II que estão envolvidas na apresentação do peptídeo antigênico das células T. São também conhecidas como antígenos de histocompatibilidade.

Moléculas do MHC de classe IB o complexo de histocompatibilidade principal contém moléculas do MHC de classe I, de classe II e de classe IB. Estas últimas são capazes de apresentar um grupo restrito de antígenos e não são altamente polimórficas, como ocorre com as classes I e II.

Moléculas MIC: moléculas semelhantes às MHC de classe I expressas nos intestinos sob condições de estresse, sendo codificadas na região do MHC de classe I humano.

Monócitos: células da linhagem branca, possuidoras de um núcleo em forma de grão de feijão e precursoras dos macrófagos.

Mononucleose infecciosa (ou febre glandular): denominação dada à forma comum da infecção pelo vírus de Epstein-Barr, caracterizada por febre, mal-estar geral e linfadenopatias.

Morte celular induzida por ativação: processo normal pelo qual toda a resposta imune termina com a morte da maioria das células respondedoras, deixando apenas um pequeno número de células de memória em repouso.

Morte celular programada: ver **Apoptose**.

Motivo de sequência: padrão de nucleotídeos ou de aminoácidos compartilhado por diferentes genes ou proteínas, que, muitas vezes, possuem funções correlatas. Os motivos de sequência observados em peptídeos que reagem com determinada glicoproteína MHC baseiam-se nas exigências de aminoácidos em particular ao se ligarem àquela molécula MHC.

Motivos ativadores baseados nos imunorreceptores de tirosina (ITAMs): os receptores de antígeno de células T e B são associados aos domínios citoplasmáticos dos motivos de ativação dos imunorreceptores de tirosina. Esses motivos contendo tirosina são os sítios de fosforilação da tirosina e de associação com as tirosina quinases e outras moléculas que se ligam às fosfotirosinas envolvidas com a sinalização dos receptores. Motivos relacionados, mas com efeitos opostos, são os **motivos inibidores baseados nos imunorreceptores de tirosina (ITIMs)**, que recrutam fosfatases ao sítio no receptor, removendo os grupos fosfatos que foram adicionados pelas tirosina quinases.

Motivos de ativação do receptor imune tirosina-baseado (ITAMs): os receptores de antígeno de células T e B estão associados a moléculas transmembrana, dotadas de motivos de ativação do receptor imune tirosina baseado (ITAM), em suas porções citoplasmáticas. Cada ITAM consiste em um par de motivos YXXL, espaçados por cerca de 10 aminoácidos. Representam sítios de fosforilação da tirosina e de associação a quinases de tirosina e outras porções fosfotirosina-ligantes envolvidas na sinalização do receptor. Os **motivos de inibição do receptor imune tirosina baseado (ITIMs)**, estão relacionados a motivos encontrados em outros receptores que inibem a ativação celular, este motivos recrutam fosfatases para a via de sinalização.

Mucinas: proteínas de superfície celular altamente glicosiladas. Moléculas mucina-semelhantes são ligadas pela selectina-L no alojamento linfocitário.

Mucosa epitelial: as cavidades corporais internas que conectam o exterior (p. ex., intestino, vias aéreas, e trato vaginal) são alinhadas com o epitélio que é coberto com muco e é chamado de **mucosa epitelial**.

Mudança de isotipo: os primeiros anticorpos produzidos em uma resposta humoral são IgM, mas as células B ativadas sofrem, subsequentemente, mudança de isotipo, a fim de secretar anticorpos de diferentes isotipos: IgG, IgA e IgE. Esta alteração não afeta a especificidade do anticorpo de modo significativo, mas modifica as funções efetoras nas quais se engaja o anticorpo. Ocorre a mudança de isotipo mediante uma recombinação sítio-específica envolvendo a deleção do DNA interveniente.

Mudanças conformacionais: ocorre quando uma proteína se liga a um ligante e sofre uma mudança em sua estrutura terciária, que tem efeito na sua função, ativando ou inibindo.

Mutação nude: esta mutação produz, em camundongos, perda de pelos e formação defeituosa do estroma tímico, de modo que tais animais, homozigotos para esta mutação, não possuem células T maduras.

Mx: proteína indutora de interferon requerida para a resistência celular a replicação do vírus da influenza.

Necrose: morte de células ou de tecidos devido a lesões físicas ou químicas, oposta à apoptose, que é uma forma de morte celular biologicamente programada. A necrose deixa extensos detritos celulares, que devem ser removidos pelos fagócitos, o mesmo não ocorrendo com a apoptose.

Necrose de caseosa: forma de necrose observada no centro de grandes granulomas, como as que ocorrem na tuberculose. O termo provém do aspecto semelhante a queijo branco, visto na área necrótica central.

Neutralização: anticorpos que podem inibir a infectividade de um vírus ou a toxicidade de uma molécula de toxina são ditos neutralizantes, e o processo de inativação recebe a denominação de neutralização.

Neutrófilos: também conhecidos como **leucócitos polimorfonucleares neutrófilos**, constituem a principal categoria de células brancas no sangue periférico humano. Possuem um núcleo multilobado e grânulos neutrófilos; estas células são fagocitárias e exercem importante papel na ingestão e na morte de germes extracelulares e na entrada de tecidos infectados.

Neutropenia: descreve a situação na qual há poucos neutrófilos no sangue, menos que o normal.

Neutropenia cíclica: doença hereditária de caráter dominante na qual o número de neutrófilos flutua entre próximo ao normal até muito baixo ou inexistente, com um ciclo aproximado de 21 dias.

Neutropenia congênita severa: pode ser hereditária de traço dominante ou recessivo, a contagem de neutrófilos é extremamente baixa.

NFAT: ver **Fator nuclear de células T ativadas**.

NFκB: fator de transcrição composto por duas cadeias de 50 kDa e 65 kDa. Na ausência de estímulo celular, é encontrado no citosol, onde está ligado a uma terceira cadeia **chamada IκB**, inibidor do fator de transcrição do NFκB. Este é um dos fatores de transcrição ativados pela estimulação dos receptores semelhantes ao Toll.

Nocautê gênico: jargão para o rompimento de um gene por recombinação homóloga. Ver também **Direcionamento ao gene-alvo**.

NOD1 e NOD2: proteínas intracelulares que ligam componentes microbianos e ativam a via NFκB, iniciando as respostas inflamatórias.

Nonâmero: sequência sinal de recombinação (RSS) que ladeia segmentos gênicos; consiste em um heptâmero de sete nucleotídeos e uma sequência conservada de nove nucleotídeos (nonâmeros) separados por 12 ou 23 nucleotídeos. As RSSs são os alvos para as recombinases sítio-específicas que ligam os segmentos gênicos no rearranjo dos genes dos receptores de antígeno.

Nucleotídeos N: inseridos nas junções entre os segmentos gênicos da região V do receptor de células T e da cadeia pesada das imunoglobulinas, durante a junção dos segmentos gênicos. Essas regiões N não são codificadas pelos segmentos gênicos, mas são inseridas pela enzima transferase deoxinucleotidil terminal (TdT). Eles aumentam marcadamente a diversidade desses receptores.

Nucleotídeos P: nucleotídeos observados nas junções entre segmentos genéticos recombinados da região V dos receptores imunes. São uma repetição invertida da sequência ao fim do segmento genético adjacente, sendo gerados por um grampo intermediário durante a recombinação e, portanto, chamados de nucleotídeos P ou palindrômicos.

Oftalmia simpática: quando um globo ocular é lesado, há, com frequência, uma resposta autoimune que danifica o outro olho, resultando em uma síndrome conhecida como oftalmia simpática.

Oncogenes: genes envolvidos na regulação do crescimento celular. Quando esses genes forem defeituosos, tanto em estrutura como em função, podem determinar que as células cresçam continuamente até formarem um tumor.

Opsonização: refere-se à alteração da superfície de um agente patogênico ou de outra partícula, permitindo que possa ser ingerido por fagócitos. O anticorpo e o complemento opsonizam bactérias extracelulares para a destruição por neutrófilos e macrófagos.

Órgãos e tecidos linfoides periféricos: os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados a mucosas, onde são induzidas as respostas imunes, opondo-se aos órgãos linfoides centrais, nos quais se desenvolvem os linfócitos. Eles também são chamados de **órgãos e tecidos linfoides secundários**.

Órgãos linfoides: tecidos organizados e caracterizados por grande número de linfócitos interatuantes com um estroma não-linfoide. Os órgãos linfoides primários, nos quais são gerados os linfócitos, são o timo e a medula óssea. Os principais órgãos linfoides periféricos, nos quais começam as respostas imunes adaptativas, são os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados a mucosas, tais como as tonsilas e as placas de Peyer.

Órgãos linfoides centrais: locais de desenvolvimento dos linfócitos. No homem, os linfócitos B desenvolvem-se na medula óssea, enquanto que os linfócitos T desenvolvem-se no timo, a partir de progenitores derivados da medula. São também conhecidos como órgãos linfoides primários.

Órgãos linfoides primários: ver **Órgãos linfoides centrais**.

Órgãos linfoides secundários: ver **Órgãos linfoides periféricos**.

p-SMAC: ver **Complexo de adesão supramolecular**.

Padrão molecular associado ao patógeno (PAMPs): descreve as moléculas associadas a grupos de patógenos, as quais são reconhecidas por células do sistema imune inato.

PAMPs: ver **Padrão moleculares associados a patógenos**.

Panning: subpopulações de linfócitos podem ser isoladas, por um processo chamado *panning*, em placas de Petri recobertas por anticorpos monoclonais contra marcadores de superfície.

PAPA: ver **Artrite piogênica, pioderma gangrenosa e acne**.

Parasitas: organismos que obtêm substâncias de um hospedeiro vivo. Na prática médica, o termo restringe-se aos vermes e aos protozoários, assunto principal da parasitologia.

Pareamento cruzado: usado na tipagem do sangue em testes de histocompatibilidade, a fim de se determinar se o doador e o receptor possuem anticorpos que podem interferir com o sucesso de uma transfusão ou de um enxerto.

Patogênese: refere-se à origem ou causa da patologia de uma doença.

Patógeno oportunista: qualquer microrganismo que causa doença apenas em indivíduos com mecanismos de defesa comprometidos, como acontece na AIDS.

Patologia: estudo científico da doença. O termo também é empregado para descrever lesões tissulares detectáveis.

PD-1: receptor de células T que, quando é ligado por seus ligantes PD-L1 e PD-L2, inibe a sinalização do receptor do antígeno.

Pecado antigênico original: descreve a tendência humana de elaborar respostas humorais contra aqueles epítopos compartilhados pela amostra original de um vírus e subsequentes vírus correlatos, ao mesmo tempo em que se ignoram outros epítopos altamente imunogênicos nos vírus subsequentes.

PECAM (CD31): molécula de adesão celular encontrada nos linfócitos e nas junções das células endoteliais. Acredita-se que as interações CD31-CD31 capacite os leucócitos a deixar os vasos sanguíneos e entrar para os tecidos.

Penfigo vulgar: doença autoimune caracterizada por uma intensa formação de bolhas na pele e na membrana das mucosas.

Pentraxinas: representam uma família de proteínas de fase aguda, formadas por cinco subunidades idênticas, à qual pertencem a proteína C-reativa e a proteína sérica amiloide.

Peptídeo de cadeia invariável associado ao MHC de classe II: ver **CLIP**.

Peptídeo ligante alterado: é um peptídeo, normalmente relacionado a um peptídeo agonista na sequência de aminoácidos, que induz somente uma resposta parcial das células T específicas para o peptídeo agonista.

Peptídeos agonistas: antígenos peptídicos que ativam suas células T específicas levando à produção de citocinas e proliferação. Eles diferem dos peptídeos antagonistas por sua capacidade de induzir a dimerização das células T.

Peptídeos antagonistas: capazes de inibir a resposta de uma linha de células T clonadas frente a peptídeos agonistas que demonstram, usualmente, estreita relação quanto à sequência em aminoácidos.

Peptídeos parcialmente agonistas (ou ligantes peptídicos alterados): capazes de estimular uma resposta parcial de uma linhagem clonada de células T, como a secreção de citocinas, sem proliferação celular.

Perforina: proteína que pode polimerizar e formar poros na membrana celular, partes importantes do mecanismo de citólise na citotoxicidade mediada por células. A perforina é produzida por linfócitos T e células NK, sendo armazenada em grânulos liberados pelas células ao contatar uma célula-alvo específica.

Período assintomático: o da infecção pelo HIV é a fase, a qual pode durar muitos anos, quando a infecção é mantida sob controle sem a ocorrência de sintomas.

Pirógeno endógeno: as citocinas que podem induzir uma elevação da temperatura corporal são chamadas de pirogênicos endógenos, diferente dos pirógenos exógenos que são endotoxina de bactérias gram-negativas, que levam à febre através do estímulo da síntese e da liberação de pirógenos endógenos.

Pirógeno exógeno: qualquer substância originária de fora do organismo que pode induzir febre, como, por exemplo, lipopolissacarídeos bacterianos, (LPS). Cf. **Pirógeno endógeno**.

Placas das criptas: agregados de linfócitos na parede do intestino.

Placas de Peyer: agregados de linfócitos ao longo do intestino delgado, especialmente o íleo, que contém folículos linfoides e áreas de células T.

Plaquetas: pequenos fragmentos celulares encontrados no sangue, decisivos para o processo de coagulação sanguínea. São formados a partir dos megacariócitos.

Plasma: componente fluido do sangue contendo água, eletrólitos e proteínas plasmáticas.

Plasmoblasto: célula B que, em um linfonodo, já demonstra algumas características das células plasmáticas (ou plasmócitos).

Plasmócitos (ou células plasmáticas): linfócitos B terminalmente diferenciados, representando as principais células produtoras de anticorpos. Encontram-se na medula dos linfonodos, na polpa vermelha do baço e na medula óssea. Os plasmócitos malignizados formam múltiplos tumores na medula óssea e são referidos como mieloma múltiplo.

PMNs: ver **Leucócitos polimorfonucleares**.

Poliespecificidade: alguns anticorpos demonstram poliespecificidade, ou seja, a habilidade de se combinarem a muitos antígenos diferentes. Esta também é conhecida como polirreatividade.

Poligênico-polimórfico: o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) é tanto poligênico, contendo vários *loci* codificadores de proteínas de função idêntica, como polimórfico, possuindo múltiplos alelos em cada locus.

Polimorfismo: literalmente, significa a existência de uma variedade de formas diferentes. O polimorfismo genético é a variabilidade em um locus gênico, onde ocorrem variantes em uma frequência maior do que 1%. O complexo de histocompatibilidade principal é o conjunto de genes mais polimórficos conhecido no homem.

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNP): posições no genoma que diferem por uma única base entre os indivíduos.

Polpa branca: denominação dada às discretas áreas de tecido linfóide no baço.

Polpa vermelha: área não-linfóide do baço, na qual as hemácias são degradadas.

Prednisona: esteroide sintético com potente ação anti-inflamatória e imunossupressora usado no tratamento de rejeições agudas, doenças autoimunes e tumores linfóides.

Priming de linfócitos virgens antígeno-específicos: ocorre quando o antígeno é apresentado a eles de forma imunogênica; as células ativadas irão se diferenciar em células efetoras armadas ou em células de memória que poderão produzir uma resposta imune subsequente.

Pró-enzimas: formas inativas de enzimas, geralmente proteases, que devem ser modificadas de alguma maneira, por exemplo, por clivagem seletiva da cadeia de proteína, antes de se tornarem ativas.

Pró-vírus: referem-se à forma do DNA de um retrovírus quando se integra ao genoma da célula hospedeira, onde pode permanecer transcricionalmente inativo por um longo período de tempo.

Processamento do antígeno: consiste na degradação de proteínas em peptídeos que podem se ligar às moléculas do MHC, a fim de serem apresentadas às células T. Todos os antígenos proteicos devem ser processados em peptídeos antes de poderem ser apresentados pelas moléculas do MHC.

Processamento do antígeno associado a transportadores: ver TAP-1 e TAP-2.

Produtos ribossomais defeituosos (DRIPs): peptídeos traduzidos de introns em mRNA inadequadamente processados, traduzidos ou com erro na pauta de leitura e proteínas inadequadamente dobradas, que são reconhecidos e marcados por ubiquitina para a rápida degradação nos proteossomas.

Progenitores: constituem a progênie mais diferenciada das células-tronco que dão origem aos diferentes subconjuntos de células sanguíneas maduras, mas não possuem a capacidade de autorrenovação das verdadeiras células-tronco.

Progenitores linfóides comuns (CPLs): células-tronco que dão origem a todos os linfócitos, derivadas de células-tronco hematopoiéticas primitivas.

Progenitores linfóides precoces (ELP): células da medula óssea que podem dar origem ao progenitor linfóide comum e aos precursores de células T que migram da medula óssea para o timo.

Progenitores mielóides comuns: células precursoras dos macrófagos, dos granulócitos e das células dendríticas do sistema imune inato e também dos megacariócitos e hemácias.

Properdina (ou fator P): componente regulador positivo da via alternativa de ativação do sistema complemento. A properdina atua mediante a estabilização da convertase C3/C5 do fator alternativo (compreendendo C3b, Bb) na superfície de células bacterianas.

Prostaglandinas: como os leucotrienos, são produtos lipídicos do metabolismo do ácido araquidônico que possuem uma variedade de efeitos em uma variedade de tecidos, incluindo atividades como mediadores inflamatórios.

Protease viral: esta protease do vírus da imunodeficiência humana cliva os produtos da longa poliproteína dos genes virais em proteínas individuais.

Proteassoma: as proteínas citosólicas são degradadas por uma grande protease catalítica, chamada proteassoma. Acredita-se que os peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe I sejam gerados pela ação de proteassomas, e duas subunidades de algumas proteassomas são codificadas no MHC.

Protectina (CD59): proteína de superfície celular que protege as células do hospedeiro de serem danificadas pelo complemento. Ela inibe a formação do complexo de ataque à membrana, impedindo a ligação do C8 e C9 ao complexo C5b,6,7.

Proteína A: trata-se de um componente da parede celular do *Staphylococcus aureus* que reage com a região Fc das IgG e que, assim, protegeria a bactéria contra

esses anticorpos, inibindo suas interações com o complemento e os receptores de Fc. Esta proteína é útil na purificação de anticorpos IgG.

Proteína adaptadora: proteínas não-enzimáticas que formam ligações físicas entre os membros de uma via de sinalização, principalmente entre um receptor e outras proteínas sinalizadoras. Elas atuam para recrutar membros da via de sinalização para o complexo de proteínas funcionais.

Proteína básica principal: após ativação dos eosinófilos, eles liberam a proteína básica principal, que pode atuar nos mastócitos, causando sua desgranulação, com a liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios.

Proteína C reativa: proteína de fase aguda que se liga à fosfatidilcolina, um constituinte do polissacarídeo C do *Streptococcus pneumoniae*, justificando seu nome. Muitas outras bactérias também têm fosfatidilcolina de superfície, que é acessível à proteína C reativa, de modo que esta pode reagir com muitas bactérias diferentes, opsonizando-as para a fácil ingestão fagocitária.

Proteína fosfatase: as proteínas quinases adicionam grupos fosfatos às proteínas e as proteínas fosfatases removem esses fosfatos.

Proteína ligadora de C4b (C4BP): pode inativar a C3 convertase da via clássica se ela se formar na célula do hospedeiro, pelo deslocamento do C2b do complexo C4b:C2b. Ela liga-se ao C4b ligado às células do hospedeiro, mas não pode ligar-se ao C4b ligado ao patógeno, porque tem um segundo sítio de ligação específico para o ácido siálico, um açúcar terminal da superfície das células dos vertebrados, mas não dos patógenos.

Proteína ligadora de LPS (LBP): a molécula do lipopolissacarídeo bacteriano tem que primeiramente se ligar à LBP antes que possa interagir com o CD14, uma proteína ligadora de LPS:LBP das células como os macrófagos.

Proteína quinase ativada por mitógeno (MAP quinase): são quinases que se tornam fosforiladas e ativadas pela estimulação celular por uma variedade de ligantes, levando à expressão de novos genes pela fosforilação de fatores de transcrição chave. Elas atuam em uma série de três proteínas, chamadas de cascatas de MAP quinase, com cada quinase fosforilando e ativando a próxima. As MAP quinases são parte de muitas vias de sinalização, especialmente aquelas que levam à proliferação celular e têm diferentes nomes em diferentes organismos.

Proteína quinase C (PKC): serina/treonina quinase que é ativada pelo diacilglicerol e cálcio como resultado da sinalização via diversos receptores.

Proteína quinase serina/treonina: enzimas que fosforilam proteínas nos resíduos de serina ou treonina.

Proteína quinase ZAP-70: encontrada nas células T e semelhante à Syk das células B. Contém dois domínios SH2 que, quando ligados às cadeias ζ fosforiladas, leva à ativação da atividade da quinase. O principal substrato celular da ZAP 70 é uma grande proteína adaptadora chamada LAT.

Proteína relacionada ao fibrinogênio (FREPs): membros da superfamília de imunoglobulinas e acredita-se que tenha uma função na imunidade inata dos caramujos de água doce *Biomphalaria glabrata*.

Proteína tat: a proteína tat é um produto do gene tat do vírus da imunodeficiência humana (HIV). É produzida quando células com infecção latente são ativadas e reage com um estimulador transcricional na porção repetitiva terminal longa do pró-vírus, o que aumenta a transcrição do genoma pró-viral.

Proteínas ativadoras de GTPase (GAPs): proteínas reguladoras que aceleram a atividade intrínseca de GTPase das proteínas G, facilitando a conversão do estado ativo (ligada a GTP) para o estado inativo (ligado a GDP).

Proteínas coestimuladoras induzíveis: ver ICOS.

Proteínas contendo tioésteres (TEPs): homólogas ao componente C3 do complemento C3, encontradas em insetos e acredita-se que tenham uma função na imunidade inata.

Proteínas de arcabouço, ou proteínas de sustentação: proteínas do tipo adaptadoras, com múltiplos sítios de ligação para proteínas, que agregam proteínas específicas a um complexo de sinalização funcional.

Proteínas de fase aguda: série de proteínas encontradas no sangue pouco depois do início de uma infecção. Estas proteínas participam das fases iniciais da defesa do hospedeiro contra os agentes infectantes. Um exemplo é a lectina ligadora de manose.

Proteínas G: proteínas que ligam GTP, convertendo-a a GDP no processo de transdução do sinal celular. Existem duas espécies de proteína G, as proteínas G receptor-associadas, heterotriméricas (subgrupos α , β , γ), e as proteínas G pequenas, semelhantes a Ras e Raf, que agem à vazante de muitos eventos de sinalização transmembrana.

Proteínas G pequenas: proteínas G monoméricas como Ras, que atuam como uma molécula de sinalização intracelular, após vários eventos de sinalização transmembrana. Elas ligam GTP na sua forma ativa e hidrolizam o GTP para tornarem-se inativas.

Proteínas mielomatosas: são imunoglobulinas secretadas como produtos de tumores mielomatosos que podem ser encontrados no plasma dos pacientes.

Proteínas quinases: adicionam grupos fosfatos às proteínas e as **proteínas fosfatases** removem esses grupos fosfatos. As enzimas que adicionam grupos fosfato aos resíduos de tirosina são denominadas **proteínas tirosina quinases**. Essas enzimas desempenham um papel fundamental na transdução de sinais e na regulação do crescimento celular. Sua atividade é regulada por um segundo grupo de moléculas, chamadas **proteína tirosina fosfatase**, que removem os grupos fosfatos dos resíduos de tirosina. As proteínas quinases que adicionam grupos fosfato aos resíduos de serina ou treoninas são conhecidas como **proteínas serina/treonina quinases**.

Proteínas surfactantes A e D (SP-A e SP-D): proteínas de fase aguda que ajudam a proteger as superfícies epiteliais do pulmão contra infecções.

Proto-oncogenes: genes celulares que regulam o controle do crescimento. Quando mutados ou expressos de modo aberrante, podem contribuir para a transformação maligna de células, conduzindo ao câncer.

pT α : ver **Receptor de células pré-T**.

PTB (domínio de ligação de fosfotirosina): domínio proteico que liga resíduos de tirosina fosforilados. É encontrado em muitas proteínas que participam das vias de sinalização intracelular.

Pulmão de fazendeiro: doença de hipersensibilidade causada pela reação de anticorpos IgG com grandes quantidades de alérgeno inalado na parede alveolar do pulmão, o que determina a inflamação da parede alveolar e comprometimento das trocas gasosas.

Pus: mistura de restos celulares e neutrófilos mortos presente nos ferimentos e abscessos infectados com bactérias encapsuladas extracelulares.

Quase-espécies: o genoma de RNA do vírus da imunodeficiência humana muta rapidamente, levando à formação de inúmeras formas genéticas distintas ou **quase-espécies** do vírus ao longo de uma infecção.

Quimeras de medula óssea: formadas pela transferência de medula óssea de um camundongo para outro camundongo receptor irradiado de modo que todos os linfócitos e as células sanguíneas são de origem genética do doador. As quimeras de medula óssea têm sido importantes no estudo do desenvolvimento linfocitário.

Quimiocina de linfócitos B (BLC): ver **CXCL13**.

Quimiocinas: pequenas proteínas quimioatraentes que estimulam a migração e ativação das células, especialmente as células fagocíticas e os linfócitos. Desempenham um papel central nas respostas inflamatórias. As quimiocinas e seus receptores estão descritos no Apêndice IV.

Quinase PKR: os IFN- α e IFN- β ativam uma quinase serina/treonina chamada quinase PKR, a qual fosforila o fator de iniciação eIF-2 da síntese proteica eu-

cariótica, inibindo a translação e, dessa forma, contribuindo para a inibição da replicação viral.

Quinase Src C-terminal (Csk): proteína constitutivamente ativa em linfócitos com função de fosforilar a tirosina C-terminal das tirosinas quinases da família Src, inativando-as.

Quinase Tec: a ativação dos receptores de antígenos dos linfócitos é ligada à ativação da PLC- γ através dos membros da família da quinase Tec ou das quinases da tirosina semelhante a SRC. Outras quinases Tec são as Btk nas células B que estão mutadas na agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) e Itk, nos linfócitos T.

Radioimunoensaio (RIA): a interação antígeno-anticorpo pode ser estudada por meio de radioimunoensaios (RIA), nos quais o antígeno ou o anticorpo é marcado por radioisótopos. Um antígeno (ou anticorpo) não-marcado é ligado a um suporte sólido, como uma superfície plástica, e a fração do anticorpo (ou antígeno) retido na superfície é determinada para se aferir o grau de ligação.

Rapamicina: fármaco imunossupressor que bloqueia a ação de citocinas.

Ras: família de proteínas G pequenas com importante função nas vias de sinalização intracelular, incluindo aquelas dos receptores de antígenos dos linfócitos.

Reação alérgica: resposta a antígenos ambientais inócuos ou alérgenos, devido a anticorpos preexistentes ou células T virgens. Há vários mecanismos imunes para as reações alérgicas, mas o mais comum é a ligação do alérgeno ao anticorpo IgE que está ligado aos mastócitos, o que causa a liberação de histamina e outras moléculas biologicamente ativas, causando os sintomas da asma, febre do feno e de outras reações alérgicas comuns.

Reação cruzada: ligação do anticorpo ou de uma célula T a um antígeno que não é usado para produzir aquele anticorpo.

Reação de Arthus: reação cutânea na qual o antígeno é injetado na derme e reage com anticorpos IgG nos espaços extracelulares, ativando o complemento e as células fagocitárias a produzirem uma resposta inflamatória local.

Reação de fase tardia: nas reações de hipersensibilidade imediata do tipo I, a reação de fase tardia persiste e ocorre algumas horas após o encontro inicial com o antígeno, sendo resistente ao tratamento anti-histamínico.

Reação de histocompatibilidade (*cross-matching*): usada para tipagem sanguínea e testes de histocompatibilidade para determinar se o doador e o receptor possuem anticorpos contra as células de um e de outro, que possam interferir no sucesso da transfusão ou do transplante.

Reação de linfócitos mistos (MLR): quando linfócitos oriundos de dois indivíduos não-relacionados são cultivados juntos, os linfócitos T proliferam em uma reação linfocitária mista, face a moléculas MHC alogênicas nas células do outro doador. Esta cultura linfocitária mista é usada nos testes de histocompatibilidade.

Reação de pápula e erupção (*wheel and flare reaction*): quando se injeta pequena quantidade de um alérgeno na derme de um indivíduo alérgico, observa-se uma reação de pápula e erupção brilhante, que consiste em uma área cutânea elevada contendo fluido e uma reação espalhada, vermelha, pruriginosa e circular.

Reação de precipitação: primeira técnica quantitativa proposta para medir a produção de anticorpos. A quantidade de anticorpo é determinada a partir do teor de precipitado obtido com uma quantidade fixa de antígeno. A reação de precipitação também pode ser utilizada para definir a valência antigênica e as zonas de excesso de anticorpo ou de antígeno, em misturas dos dois reagentes.

Reação de transcrição reversa e reação em cadeia da polimerase (RT-PCR): utilizada para amplificar as sequências de RNA. A enzima transcriptase reversa é usada para converter uma sequência de RNA em uma sequência de cDNA, que depois é amplificada pela técnica da PCR.

Reação em cadeia da polimerase (PCR): técnica que utiliza altas temperaturas e polimerases de DNA termoestáveis para replicar sequências específicas no DNA, produzindo milhares de cópias das sequências replicadas.

Reação enxerto *versus* hospedeiro (GVH): quando linfócitos T maduros são injetados em um receptor imunoincompetente não-idêntico, podem atacar o receptor, causando uma reação enxerto *versus* hospedeiro (GVH); em pacientes humanos, células T maduras em enxertos de medula óssea alogênica podem causar doença do enxerto *versus* hospedeiro.

Reações de hipersensibilidade: as respostas imunes frente a antígenos inócuos que levam a reações sintomáticas após reexposição são chamadas de reações de hipersensibilidade. Essas reações podem ser causa de doenças de hipersensibilidade se ocorrerem repetidas vezes, e o estado de reatividade aumentada ao antígeno é conhecido como hipersensibilidade; as reações de hipersensibilidade são classificadas de acordo com seu mecanismo. As **reações de hipersensibilidade do tipo I** envolvem anticorpos IgE estimulando células mastocitárias; as **reações de hipersensibilidade do tipo II** envolvem anticorpos IgG contra antígenos de superfície ou de matriz celulares; as **reações de hipersensibilidade do tipo III** compreendem complexos antígeno:anticorpo; finalmente, as **reações de hipersensibilidade do tipo IV** são mediadas por células T.

Reações de hipersensibilidade de contato: forma de hipersensibilidade tardia nas quais as células T respondem a antígenos que são introduzidos pelo contato com a pele.

Reações de hipersensibilidade imediata: reações de hipersensibilidade que ocorrem dentro de segundos após a exposição a um antígeno. Cf. **Reações de fase tardia, Hipersensibilidade do tipo tardia.**

Rearranjo gênico: recombinação dos segmentos gênicos na imunoglobulina e em locus de receptores de células T para produzir uma sequência funcional de regiões variáveis.

Rearranjos: a expressão de receptores de antígenos requer o rearranjo de segmentos gênicos no desenvolvimento dos linfócitos. As sequências expressas de região variável são compostas pelo rearranjo dos segmentos gênicos.

Rearranjos não-produtivos: quando os segmentos gênicos dos receptores de células T e B se rearranjam, eles geralmente formam os rearranjos não-produtivos, que não podem codificar uma proteína, pois as sequências de codificação não estão na pauta de leitura correta.

Rearranjos produtivos: qualquer cadeia de receptor de linfócitos pode ser rearranjada de duas formas: produtiva e não-produtiva. Os rearranjos produtivos estão na estrutura correta de leitura para a cadeia do receptor em questão.

Receptor (ou hospedeiro): em qualquer situação na qual são transplantados tecidos ou células, eles provêm de um doador e são colocados em um receptor ou hospedeiro.

Receptor C5a: o receptor para o fragmento C5a do complemento é um receptor de cinco domínios transmembrana que se liga à proteína G heterotrimérica. Receptores similares ligam-se a **C3a** e **C4a**.

Receptor de antígeno de células B: receptor de superfície celular das células B, específicos para determinado antígeno. É composto por uma molécula de imunoglobulina transmembrana associada à cadeia invariável Ig α e Ig β em um complexo não-covalente.

Receptor de célula T α : β : ver **Receptor de células T**.

Receptor de células pré-T: no desenvolvimento das células T, as cadeias TCR β expressas pelos timócitos CD44^{low} e CD25⁺ pareiam com a cadeia substituída chamada pT α (pré-T α) para formar o receptor de células pré-T que existe no retículo endoplasmático, via Golgi, como um complexo com moléculas CD3.

Receptor de células pré-B ou complexo receptor de células pré-B: a expressão do receptor de células pré-B ou do complexo receptor de células pré-B é um evento crítico no desenvolvimento das células B. A expressão desse receptor, um complexo de, pelo menos, cinco proteínas, incluindo uma imunoglobulina de cadeia pesada, leva as células pré-B a entrarem no ciclo celular, inativando os genes RAG para degradar as proteínas RAG e expandir por várias divisões celulares. Quando cessa o sinal, as células pré-B estão prontas para rearranjar as suas cadeias leves.

Receptor de células T (TCR): consiste em um heterodímero de cadeias α e β ligadas por pontes dissulfídicas altamente variáveis, expressas na membrana celular, sob a forma de um complexo com as cadeias CD3. Os linfócitos T portadores deste tipo de receptor são chamados, com frequência, de células T α e β . Um receptor alternativo feito de cadeias variáveis γ e δ é expresso com CD3 em um subconjunto de células T.

Receptor de células T γ : δ : subgrupo de linfócitos T possui um receptor distinto composto de diferentes cadeias de reconhecimento de antígeno, γ e δ agregados em um heterodímero γ : δ . As células unidas a estes receptores são chamadas de células γ : δ e os antígenos que elas reconhecem e suas funções não estão, ainda, esclarecidos.

Receptor de manose de macrófagos: é altamente específico para certos carboidratos que ocorrem na superfície de alguns patógenos, mas não nas células hospedeiras.

Receptor Fc ϵ (Fc ϵ RI): de alta afinidade, é encontrado na superfície dos mastócitos e basófilos e se liga à região Fc da IgE livre. Quando o antígeno se liga com esta IgE e ocorre a ligação cruzada do Fc ϵ RI, os mastócitos são ativados.

Receptor homing: nos linfócitos, são receptores de quimiocinas, citocinas e moléculas de adesão específica a tecidos particulares, o que incapacita o linfócito de entrar naquele tecido. A direção do linfócito para um tecido em particular é conhecida como **homing**.

Receptor poli-Ig (receptor imunoglobulínico polimérico): este receptor reage com imunoglobulinas poliméricas, especialmente IgA, na membrana basolateral dos epitélios, transportando-as através das células, onde são liberadas a partir da superfície apical. Este processo transcitótico transfere IgA de seu local de síntese para seu local de ação nas superfícies epiteliais.

Receptores associados às tirosina quinases: os receptores de antígenos dos linfócitos estão associados aos receptores associados às tirosina quinases, principalmente da família da Src, as quais se ligam às caudas dos receptores nos seus domínios SH2.

Receptores ativadores de células NK (KARs): receptores de superfície de células NK ou células T citotóxicas que ativam o mecanismo de morte celular dessas células.

Receptores citotóxicos naturais (NCRs): receptores ativadores nas células NK que reconhecem células infectadas e estimulam a morte destas células pelas células NK.

Receptores de antígeno: tanto os linfócitos T como os B carregam em sua superfície receptores de antígeno muito diferentes, capazes de reconhecer uma grande diversidade de antígenos. Cada linfócito é portador de receptores de uma única especificidade face ao antígeno.

Receptores de citocinas: receptores celulares das citocinas. A união da citocina ao seu receptor induz novas atividades na célula, como crescimento, diferenciação ou morte. No Apêndice III há uma lista de receptores de citocinas.

Receptores de morte: receptores de superfície celular cujo comprometimento por ligantes extracelulares estimula a apoptose nas células portadoras deste receptor.

Receptores de reconhecimento de padrões (PRRs): receptores do sistema imune inato que reconhecem padrões moleculares comuns na superfície patogênica.

Receptores de TNF (TNFR): há vários membros na família dos receptores de TNF. Alguns levam à apoptose da célula onde estão sendo expressos (TNFR-I, II, Fas), enquanto outros levam à ativação (CD40, 4-1 BB). Todos eles sinalizam como proteínas triméricas.

Receptores de varredura: dos macrófagos e outras células ligam diversos ligantes removendo-os da circulação. As células de Kupffer do fígado são ricas em receptores de varredura (*scavenger*).

Receptores do complemento (CRs): são proteínas de superfície celular, encontradas em várias células, que reconhecem e se ligam às proteínas do complemento ligadas a um antígeno, como um patógeno. Os receptores do complemento nas

células fagocitárias tornam possível a identificação de patógenos cobertos com proteínas do complemento, a fim de serem capturados e destruídos. Os receptores do complemento incluem CR1, CR2, CR3, CR4 e o receptor C1q.

Receptores Fc: ligam as porções Fc das imunoglobulinas. Há diferentes receptores Fc para diferentes isotipos: por exemplo, o Fc γ R liga IgG e o Fc ϵ R liga IgE.

Receptores Fc γ (incluindo Fc γ RI, RII e RIII): receptores de superfície celular que se ligam ao domínio Fc de moléculas IgG; em sua maioria, estes receptores reagem somente com IgGs agregadas, possibilitando discriminar o anticorpo ligado da IgG livre. Estes receptores são expressos em fagócitos, linfócitos B, células NK e células dendríticas foliculares. Desempenham papel-chave na imunidade humoral, relacionando a função efetora celular à ligação do anticorpo.

Receptores linfócitos variáveis (VLRs): receptores variáveis não-imunoglobulínicos contendo LRR e proteínas secretadas expressas pelas células semelhantes aos linfócitos nas lampreias. Eles são gerados a partir de um processo de rearranjo gênico somático e talvez possam ser um modo de gerar uma resposta imune adaptativa.

Receptores matadores semelhantes a lectina (KLRs) e receptores semelhantes a imunoglobulina matadores celulares (KIRs): duas grandes famílias de receptores presentes nas células NK que estão envolvidas na ativação e inibição da atividade matadora das células NK. Ambas as famílias possuem receptores de ativação e de inibição.

Receptores semelhantes ao Toll (TLR): receptores do sistema imune inato dos macrófagos e células dendríticas e de algumas outras células, que reconhecem os patógenos e seus produtos, como, por exemplo, o lipopolissacarídeo bacteriano. O reconhecimento deste receptor estimula as células portadoras a produzir citocinas, iniciando a resposta imune.

Recombinação homóloga: os genes celulares podem ser rompidos por recombinação homóloga, com cópias do gene no qual foram introduzidas sequências errôneas. Quando estes fragmentos exógenos de DNA são introduzidos nas células, eles se recombinam seletivamente com o gene celular através das regiões remanescentes da sequência homóloga, substituindo o gene funcional por uma cópia não-funcional.

Recombinação para mudança de classe: recombinação que ocorre entre uma região variável rearranjada e uma região constante selecionada denominada região de troca (S) para produzir um gene de imunoglobulina funcional com uma região constante distinta.

Recombinação somática: durante o desenvolvimento linfocitário, os segmentos gênicos dos receptores sofrem recombinação somática a fim de gerarem éxons intactos de região V que codificam a região variável de cada anticorpo e de cada cadeia de receptor de célula T. Estes eventos ocorrem apenas em células somáticas, e as modificações não são herdadas.

Recombinação V(D)J: o processo de recombinação V(D)J é exclusivo dos linfócitos em vertebrados e permite a recombinação de diferentes segmentos gênicos em sequências proteicas completas das cadeias de imunoglobulinas ou de receptores de células T.

Recombinações não-produtivas: os segmentos gênicos do receptor de célula T e de célula B formam recombinações não-produtivas, que não podem codificar uma proteína, quando as sequências codificadoras estão em uma fase de leitura translacional errada.

Recombinase V(D)J: enzima que faz a ligação dos segmentos gênicos dos genes de receptores de células B e T. Ela é formada por várias enzimas, mas as mais importantes são os produtos dos genes ativadores da recombinase, o *RAG-1* e o *RAG-2*, cujos produtos são expressos em linfócitos em desenvolvimento e produzem os únicos componentes específicos conhecidos do tecido linfóide.

Reconhecimento de ligação: epítopos reconhecidos por células B e células T auxiliares devem ser fisicamente conectados em ordem para a célula T auxiliar ativar a célula B. O processo é chamado de reconhecimento de ligação.

Reconhecimento imune: termo geral para a habilidade das células do sistema imune inato e adaptativo de reconhecer a presença de uma infecção.

Região constante (C): de uma imunoglobulina ou de um receptor de célula T é a porção da molécula que é relativamente constante em sua sequência de aminoácidos entre diferentes moléculas. Em uma molécula de anticorpo, as regiões constantes de cada domínio são compostas de um ou mais domínios constantes (domínios C). A região constante de um anticorpo determina sua função efetora específica.

Região de articulação (hinge): a região de articulação das moléculas de anticorpos é um domínio flexível que reúne os braços Fab com a peça Fc. A flexibilidade desta região, nas moléculas de IgG e IgA, permite que os braços Fab se adaptem a uma ampla faixa de ângulos, com ligação a epítopos diferentemente afastados.

Região de mudança: quando ocorre a troca de isotipo, o éxon ativo da região V da cadeia pesada sofre recombinação somática com um gene 3' de região constante, na porção de mudança do DNA. Estas junções de DNA não necessitam ocorrer em sítios precisos, uma vez que ocorrem em DNA intrônico. Assim sendo, todas as recombinações de troca são produtivas.

Região de troca: quando ocorre uma troca de isotipo, os éxons da região V da cadeia pesada ativos passam por recombinação somática com região 3' do gene constante, uma região de troca de DNA. Essas uniões de DNA não precisam ocorrer em locais definidos porque eles ocorrem nas regiões intrônicas do DNA. Dessa forma, todas as recombinações de troca são produtivas.

Região variável ou região V: de uma imunoglobulina ou de um receptor de célula T, esta região é formada por domínios aminoterminais de suas cadeias polipeptídicas. São denominados domínios variáveis (domínios V) e são as porções mais variáveis da molécula. Eles contêm os sítios de ligação do antígeno.

Regiões C: ver **Regiões constantes**.

Regiões constantes (regiões C): porções das moléculas de imunoglobulina ou de receptores de células T, é a parte da molécula que é relativamente constante na sequência de aminoácidos entre as diferentes moléculas. Em uma molécula de anticorpo, as regiões constantes de cada cadeia são constituídas por um ou mais domínios constantes (domínios C). A região constante de um anticorpo determina sua função efetora específica. Cf. **Região variável**.

Regiões de leitura: as regiões variáveis (domínios V) das imunoglobulinas e dos receptores de células T contêm regiões de leitura relativamente invariáveis que formam o arcabouço proteico para as regiões hipervariáveis que fazem o contato com o antígeno.

Regiões de moldura e regiões hipervariáveis: as regiões variáveis dos receptores imunes podem ser divididas em dois tipos de sequências: regiões de moldura e regiões hipervariáveis. As regiões de moldura são sequências relativamente não-variáveis em regiões variáveis, que proporcionam um tablado proteico para as regiões hipervariáveis que fazem contato com o antígeno.

Regiões determinantes da complementaridade (CDRs): as CDRs das imunoglobulinas de dos receptores de células T são partes das moléculas que entram em contato com o ligante específico e determinam sua especificidade. As CDRs são a porção mais variável da molécula, contribuindo para a sua diversidade. Existem três dessas regiões (**CDR1**, **CDR2** e **CDR3**) em cada domínio V.

Regiões hipervariáveis (HV): as regiões variáveis das cadeias de receptores imunes podem ser divididas em dois tipos de sequências: as regiões hipervariáveis (HV), que ocorrem nos sítios de contato com o antígeno e diferem, amplamente, de um receptor para outro, e as regiões estruturais, de sequência muito menos variável, que fornecem o suporte molecular para a estrutura da região V.

Regiões N: ver **Nucleotídeos N**.

Regulação imune: capacidade do sistema imune de se autorregular em circunstâncias normais de modo que uma resposta imune não seja descontrolada e cause dano ao tecido, reações autoimunes ou reações alérgicas.

Rejeição acelerada: refere-se ao fato de um receptor que rejeitou um enxerto previamente ser re-enxertado com a pele do mesmo doador e o segundo enxerto ser rejeitado mais rapidamente. Esta foi uma das evidências que mostrou que a rejeição de enxertos devia-se à resposta imune adaptativa.

Rejeição aguda: de um tecido ou órgão enxertado de um doador não-relacionado geneticamente ocorre dentro de um período de 10 a 13 dias após o transplante.

Rejeição de enxerto: enxertos de tecidos e de órgãos entre indivíduos geneticamente distintos quase sempre evocam uma resposta imune que causa a rejeição, ou seja, a destruição do tecido enxertado por linfócitos agressivos.

Rejeição de enxerto hiperaguda: em um enxerto de tecido alogênico, é uma reação imediata causada por anticorpos naturalmente pré-formados que reagem contra antígenos do enxerto. Os anticorpos ligam-se ao endotélio e levam à cascata da coagulação sanguínea, provocando isquemia e rápida perda do órgão.

Rejeição primária: quando enxertos de tecidos ou órgãos são colocados em receptores virgens, podem ser rejeitados, eventualmente, por uma resposta imune. O fato é denominado rejeição primária, distinguindo-o de respostas subsequentes a enxertos do mesmo doador ou de doadores correlatos, que são muito mais intensas e conhecidas pelo nome de rejeições secundárias.

Rejeição secundária: quando o receptor de um primeiro enxerto de tecido ou de órgão rejeita este enxerto, um segundo, oriundo do mesmo doador, é rejeitado mais rápida e vigorosamente, o que se denomina de **rejeição secundária**.

Remoção imune: quando grandes quantidades de antígeno são inoculadas na corrente circulatória, podem ser inicialmente removidas através de processos catabólicos normais que também degradam proteínas plasmáticas. No entanto, se o antígeno é capaz de evocar uma resposta humoral, ele é removido em um ritmo mais acelerado, sob a forma de complexos antígeno:anticorpo, o que se conhece como remoção imune.

Remodelamento de vias aéreas: espessamento das paredes da via aérea ligado à hiperplasia ou hipertrofia da camada de músculo liso ou glândulas mucosas, com eventual desenvolvimento de fibrose; isto ocorre na asma crônica.

Repertório de anticorpos: ou repertório de imunoglobulinas, descreve a variedade total de anticorpos que um indivíduo pode produzir.

Repertório de imunoglobulinas: também conhecido como repertório de anticorpos, descreve a variedade de imunoglobulinas específicas ao antígeno (anticorpos e receptores de células B) presente em um indivíduo.

Repertório de receptores de linfócitos: a totalidade dos receptores de antígenos altamente variáveis dos linfócitos B e T.

Repetições ricas em leucina (LRRs): as porções extracelulares dos receptores semelhantes ao Toll são formadas por múltiplos motivos proteicos chamados de repetições ricas em leucina.

Resíduos de ancoramento: os fragmentos peptídicos dos antígenos são ligados a moléculas do MHC de classe I específicas através dos resíduos de ancoramento. Estes são resíduos de peptídeos das cadeias laterais de aminoácidos de peptídeos que se localizam nas bolsas que formam o sulco de ligação do peptídeo à molécula do MHC de classe I. Cada molécula MHC de classe I se liga a diferentes padrões de resíduos de ancoramento, chamados motivos de ancoramento, conferindo alguma especificidade à ligação do peptídeo. Os resíduos de ancoramento são menos óbvios para os peptídeos que se ligam às moléculas MHC de classe II.

Resposta autoimune: resposta imune adaptativa dirigida contra substâncias próprias do hospedeiro; do mesmo modo, a imunidade adaptativa específica para essas substâncias é referida como **autoimunidade**.

Resposta de fase aguda: modificação que acontece no sangue durante as fases iniciais de uma infecção. Inclui a produção das proteínas de fase aguda e, também, de elementos celulares.

Resposta humoral secundária: resposta de formação de anticorpos induzida por uma injeção antígenica secundária (ou *booster*) ou imunização secundária. Esta resposta começa mais cedo, atinge níveis mais elevados e exibe maior afinidade em comparação à resposta primária, além de ser dominada por anticorpos IgG.

Resposta imune: resposta elaborada pelo hospedeiro a fim de se defender contra um agente patogênico.

Resposta imune adaptativa ou imunidade adaptativa: resposta de linfócitos antígeno-específicos, incluindo o desenvolvimento da memória imune. Estas respostas são geradas pela seleção clonal dos linfócitos e diferem das fases inata e não-adaptativa da imunidade, que não são mediadas por seleção clonal de linfócitos antígeno-específicos. A resposta imune adaptativa é também conhecida como **resposta imune adquirida**.

Resposta imune adquirida: ver **Resposta imune adaptativa**.

Resposta imune mediada por células primárias: ver **Resposta imune mediada por células**.

Resposta imune primária: refere-se à resposta imune adaptativa frente à exposição antígenica inicial. A **imunização primária**, também conhecida como *priming*, gera tanto a resposta imune primária quanto a memória imune.

Resposta terciária: quando o antígeno é injetado uma terceira vez, a resposta evocada é chamada de resposta terciária, e a inoculação é designada como **imunização terciária**.

Respostas iniciais induzidas ou respostas iniciais não-adaptativas: constituem uma série de respostas defensivas do hospedeiro deflagradas pelos agentes infecciosos no início da infecção. São diferentes da imunidade inata porque existe uma fase indutiva, e diferem da imunidade adaptativa porque não operam pela seleção clonal de raros linfócitos antígeno-específicos.

Restrição ao MHC: o reconhecimento do antígeno pelas células T está restrito ao MHC, o que significa que uma determinada célula T somente reconhecerá um antígeno quando o peptídeo estiver ligado a uma determinada molécula do MHC. Normalmente, as células T são estimuladas somente na presença de moléculas do MHC próprias, e o antígeno é reconhecido apenas como peptídeo ligado a moléculas do MHC próprias.

Rev: proteína produto do gene *rev* do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A proteína Rev promove a passagem do RNA viral do núcleo para o citoplasma durante a replicação do HIV.

RIG-1: proteína intracelular que detecta a presença de RNA viral, levando à produção de interferon.

Rinite alérgica: reação alérgica localizada na mucosa nasal, também conhecida como febre do feno, que causa corrimento nasal, espirros e lacrimejamento.

Rota hepatobiliar: uma das rotas onde os dímeros IgA produzidos na mucosa alcançam o intestino. Os anticorpos são retirados as veias portais na lâmina própria, transportados ao fígado e de lá alcançam o ducto biliar por transcitose. Esta via não tem grande significância para humanos.

RSSs: ver **Sequências sinais de recombinação**.

RT-PCR (transcriptase reversa-reação em cadeia da polimerase): é usada para amplificar sequências de RNA. A enzima transcriptase reversa é usada para converter uma sequência de RNA em cDNA, a qual é então amplificada por PCR.

SCID, *scid*: ver **Imunodeficiência combinada severa**.

SDS-PAGE: refere-se à abreviação comum para a técnica de eletroforese em gel de poliácridamida (PAGE) de proteínas dissolvidas no detergente sulfato dodecil de sódio (SDS). A referida técnica é amplamente usada na caracterização de proteínas, especialmente após marcação e imunoprecipitação.

SE: ver **Enteroxina stafilocócica**.

Segmentação gênica: ver **Gene *knockout***.

Segmentos genéticos J: os segmentos genéticos de junção (J) são segmentos gênicos de receptor imune, encontrados alguma distância 5' aos genes C. Um segmento genético V e D deve se recombinar a um segmento J, a fim de formar um éxon completo de região variável.

Segmentos genéticos rearranjados: a expressão dos receptores requer rearranjos no segmento genético de região variável nos linfócitos em desenvolvimento. Os genes de região V expressos são compostos de segmentos genéticos redistribuídos.

Segmentos genéticos V: os primeiros 95 aminoácidos dos domínios variáveis de imunoglobulinas e de receptores T são codificados em **segmentos genéticos V** herdados. Um segmento V deve se recombinar com um segmento J ou DJ para produzir um éxon de domínio V intacto, possibilitando que seja sintetizada a cadeia receptora. A região variável ou V de uma cadeia receptora junta-se com uma região V diferente ou domínio V para formar a imunoglobulina ou o receptor T completo.

Segmentos genéticos variáveis: ver **Segmentos genéticos V**.

Segmentos gênicos: os domínios variáveis das cadeias de polipeptídeos dos receptores de antígenos são codificados em **segmentos gênicos** que devem, em primeiro lugar, sofrer recombinação somática a fim de formarem um éxon completo, codificando a região variável. Existem três tipos de segmentos gênicos: os segmentos gênicos V, que codificam os primeiros 95 aminoácidos, os segmentos gênicos D (presentes apenas em cadeias pesadas e em cadeias locus TCR α), que codificam cerca de 5 aminoácidos, e os segmentos gênicos J, que formam os últimos 10 a 15 aminoácidos da região variável. No DNA germinal, há múltiplas cópias de cada tipo de segmento gênico, mas apenas uma é expressa em um linfócito portador de receptor.

Segmentos gênicos D ou segmentos gênicos de diversidade: curtas sequências de DNA que unem os segmentos V e J nos genes de cadeia pesada de imunoglobulinas, e os genes de cadeia β e δ do receptor de célula T. Ver **Segmentos gênicos**.

Segundo sinal: o sinal coestimulador, requerido pela ativação linfocitária, é, com frequência, referido como segundo sinal, com o primeiro se originando na ligação do antígeno com o respectivo receptor. A ativação da maioria dos linfócitos exige ambos os sinais.

Seios marginais: cada área da polpa branca do baço é demarcada por seios marginais, uma rede vascular repleta de sangue que se ramifica da arteríola central.

Seleção agonista: processo pelo qual as células T são selecionadas positivamente no timo por meio de ligantes de alta afinidade.

Seleção celular: diz-se que uma célula é selecionada pelo antígeno quando seus receptores reagem com ele. Se, como resultado, a célula entra em proliferação, o evento é chamado de seleção clonal, e a célula inicia um clone; sendo a célula morta pela reação com o antígeno, a seleção é caracterizada como negativa ou seleção clonal.

Seleção negativa: durante o desenvolvimento intratímico, os timócitos que reconhecem o que é próprio são deletados do repertório, processo conhecido como seleção negativa. Os linfócitos B autorreativos sofrem uma ação semelhante na medula óssea.

Seleção positiva: apenas as células T cujos receptores podem reconhecer os antígenos apresentados pelas moléculas MHC próprias podem amadurecer no timo, processo conhecido como **seleção positiva**. Todos os demais linfócitos T em desenvolvimento morrem antes de alcançarem a maturidade.

Selectina P: ver **Selectinas**.

Selectina-E: ver **Selectinas**.

Selectina-L: molécula de adesão da família das selectinas encontrada nos linfócitos. A selectina-L se liga a CD34 e a GlyCAM-1 em vênulas endoteliais altas para iniciar a migração de linfócitos virgens para o tecido linfóide. Também chamada de CD62L.

Selectinas: constituem uma família de moléculas de adesão de leucócitos e de células endoteliais, que reagem com moléculas de açúcar em glicoproteínas específicas com características semelhantes à mucina.

Sensibilização: as reações alérgicas exigem imunização prévia, chamada sensibilização, pelo alérgeno que evoca a resposta aguda. As reações alérgicas apenas ocorrem em indivíduos **sensibilizados**.

Separador de células de fluorescência ativada (FACS): células individuais podem ser caracterizadas e separadas em um aparelho chamado separador de células de fluorescência ativada, que mede o tamanho celular, sua granulosidade e sua fluorescência devido a anticorpos fluorescentes, à medida que as células passam por um feixe de fotodetectores. A análise de células únicas feitas desse modo é conhecida como **citometria de fluxo**, e os instrumentos que realizam tais ensaios são chamados de **citômetros de fluxo**.

Sepse: trata-se de uma infecção na corrente circulatória. É uma condição muito séria e frequentemente fatal. A infecção sanguínea por bactérias gram-negativas provoca **choque séptico**, através da liberação da citocina TNF- α .

Sequências sinais de recombinação (RSSs): pequenos trechos de DNA que flanqueiam os segmentos gênicos rearranjados, a fim de gerar um éxon de região V. Elas consistem, sempre, em um heptâmero e um nonâmero conservados e separados por 12 ou 23 pares de bases. Os segmentos gênicos apenas se unem se um deles for flanqueado por uma RSS contendo um espaçador de 12 pares, e o outro por uma RSS com espaçador de 23 pares, o que resulta na regra 12/23 da junção de segmentos gênicos.

Serpinas: grande família de inibidores de protease.

SHIP: inositol fosfatase que contém um SH2 que remove o fosfato do PIP₃ para produzir o PIP₂.

SHP: SH2 que contém proteína fosfatase.

Sífilis: doença crônica causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, uma espiroqueta que pode evadir a resposta imune.

Sinal coestimulador: a ativação e a proliferação dos linfócitos requer tanto a união com antígeno como a recepção de um **sinal coestimulador**, usualmente emitido pelas células T por **moléculas coestimuladoras** B7.1 e B7.2, moléculas relacionadas, expressas na superfície das células apresentadoras de antígeno e que se ligam às moléculas de superfície das células T CD28. As células B podem receber sinais coestimuladores de componente de patógenos comuns, como o LPS, de fragmentos do complemento ou do ligante CD40, expresso na superfície das células T auxiliares antígeno-específicas.

Sinal de ligação: formado pela ligação precisa das sequências sinais de reconhecimento no processo de recombinação somática que produz os receptores de células T e os genes de imunoglobulinas. A porção do cromossoma que contém o sinal de ligação é retirada do cromossoma como um pequeno círculo de DNA.

Sinapse imunológica: o contato entre a célula T e a célula com presença de antígeno é uma interface conhecida como sinapse imunológica ou complexo supra-molecular de adesão, onde a organização espacial das moléculas de sinalização e sua organização temporal contribui para o sinal total gerado no reconhecimento do antígeno.

Síndrome autoinflamatória fria familiar (FCAS): doença autoinflamatória episódica causada por mutações no gene *CSA1*, que codifica a criopirina, induzida pela exposição ao frio.

Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS): doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Esta síndrome ocorre quando um paciente infectado já tiver perdido a maioria de suas células T CD4, possibilitando a incidência de infecções por agentes oportunistas.

Síndrome de Blau: doença granulomatosa hereditária causada por mutações de ganho de função no gene *NOD2*.

Síndrome de Bloom: doença caracterizada por um baixo número de células T, níveis reduzidos de anticorpos e aumento na suscetibilidade a infecções respiratórias, câncer e danos por radiação. Ela é causada por mutações na DNA helicase.

Síndrome de Chediak-Higashi: defeito na função da célula fagocitária devido a causas desconhecidas. Os lisossomos não se fundem adequadamente com os fagossomos, havendo uma ação lítica prejudicada sobre as bactérias ingeridas.

Síndrome de DiGeorge: é uma doença de imunodeficiência genética recessiva, na qual ocorre uma falha de desenvolvimento tímico, associada à ausência de glândulas paratireoide e grandes anomalias vasculares. Parece ser devida a um defeito de desenvolvimento nas células da crista neural.

Síndrome de Goodpasture: doença autoimune na qual são produzidos anticorpos contra colágeno do tipo IV (encontrado na membrana basal), causando extensa inflamação nos rins e pulmões.

Síndrome de Griscelli: doença de imunodeficiência hereditária (tipo 2) que afeta a via de secreção dos lisossomos. É causada por uma mutação em uma GTPase pequena, a Rab27a, que controla o movimento das vesículas dentro das células.

Síndrome de hiper IgD (HIDS): doença autoinflamatória devida a mutações que levam a uma deficiência parcial da quinase mevalonato.

Síndrome de hiper IgM ligada ao cromossoma X: enfermidade na qual pouca ou nenhuma IgG, IgE ou IgA é produzida, e mesmo as respostas em IgM são deficientes, embora na presença de níveis normais ou elevados desta imunoglobulina. A patologia deve-se a um defeito no gene codificador do ligante CD40 ou CD154.

Síndrome de Muckle-Wells: doença hereditária autoinflamatória episódica causada por mutações no gene da criopirina (*CIAS1*).

Síndrome de Ommen: os pacientes com esta doença hereditária possuem defeitos nos dois genes RAG, mas produzem pequenas quantidades de proteínas RAG funcionais, permitindo que ocorram pouquíssimas recombinações V(D)J. Estes pacientes sofrem de uma imunodeficiência severa com suscetibilidade aumentada para múltiplas infecções oportunistas.

Síndrome de Shwachman-Diamond: condição genética rara em que alguns pacientes apresentam deficiência de neutrófilos.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS): caracterizada por defeitos no citoesqueleto da célula devido à mutação na proteína *WASP*, que está envolvida nas interações com o citoesqueleto de actina. Os pacientes portadores desta síndrome são suscetíveis a infecções por bactérias piogênicas.

Síndrome do choque tóxico: reação tóxica sistêmica causada pela produção massiva de citocinas pelas células T CD4 ativadas por superantígenos bacterianos, a toxina-1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1) secretada por *Staphylococcus aureus*.

Síndrome do linfócito nu: ver **Deficiência do MHC de classe I; deficiência do MHC de classe II**.

Síndrome hemofagocítica: ocorre uma expansão desregulada dos linfócitos CD8 positivos que estão associados à ativação dos macrófagos. Os macrófagos ativados fagocitam as células sanguíneas, incluindo os eritrócitos e leucócitos.

Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS): síndrome hereditária na qual um defeito no gene Fas leva a uma falha na apoptose, causando uma resposta imune desregulada, incluindo respostas autoimunes.

Síndrome linfoproliferativa ligada ao X: imunodeficiência rara que resulta de mutações em um gene chamado domínio SH2 contendo o gene 1A (SH2D1A). Meninos com esta síndrome sofrem de infecções frequentes pelo vírus Epstein-Barr durante a infância e algumas vezes linfomas.

Síndrome periódica associada ao receptor TNF (TRAPS): ver **Febre mediterrânea familiar**.

Síndrome urêmica hemolítica: os indivíduos possuem deficiências hereditárias nas proteínas reguladoras do complemento, ocorrendo uma ativação descontro-

lada do complemento caracterizada por danos às plaquetas e hemácias e inflamação renal.

Sintetase oligoadenilato: enzima produzida em resposta à estimulação por interferon das células. Esta sintetiza polímeros nucleotídeos não usuais que, em resposta, ativam uma ribonuclease que degrada o RNA viral.

Sirilimus: nome adotado para o fármaco rapamicina; os dois termos são utilizados na literatura.

Sistema de coagulação: cascata proteolítica de enzimas plasmáticas que inicia a coagulação sanguínea quando os vasos sanguíneos estão danificados.

Sistema de grupos sanguíneos ABO: os antígenos dos grupos sanguíneos do sistema ABO são expressos nas hemácias. Eles são usados para tipar o sangue humano destinado a transfusões. A compatibilidade é necessária porque os indivíduos que não expressam os antígenos A ou B nas hemácias formam anticorpos anti-A e anti-B que interagem com elas e destroem as hemácias portadoras do antígeno A ou B se forem transfundidas na corrente sanguínea.

Sistema do complemento: conjunto de proteínas plasmáticas que atuam juntas no ataque contra formas extracelulares de patógenos. A **ativação do complemento** pode ocorrer espontaneamente em certos patógenos ou por meio da ligação do anticorpo ao patógeno. O patógeno fica recoberto pelas proteínas do complemento, o que facilita sua remoção pelos fagócitos que podem também matá-los diretamente.

Sistema imune de mucosa: protege as superfícies de mucosas internas (p. ex., o intestino, o trato respiratório e o trato urogenital), as quais são os locais virtuais de entrada de todos os patógenos e outros antígenos. O sistema imune de mucosa compreende tecidos linfoides periféricos organizados localizados dentro da mucosa, bem como os linfócitos e outras células do sistema imune dispersas mais difusamente ao longo da mucosa. Ver também **Tecido linfóide associado a mucosas**.

Sistema imune de mucosa comum: descreve o fato de que os linfócitos que foram ativados em um local do sistema imune de mucosa podem recircular como células efetoras para outros locais do sistema imune de mucosa.

Sistema imune sistêmico: os linfonodos e o baço são muitas vezes chamados de sistema imune sistêmico para distingui-los do sistema imune de mucosa.

Sistema imunológico: denominação usada para descrever os tecidos, as células e as moléculas envolvidas na imunidade adaptativa ou imunidade inata.

Sistema linfático: canais linfoides que drenam os fluidos extracelulares da periferia através dos ductos torácicos para o sangue. Ele inclui os linfonodos, as placas de Peyer e outros elementos linfoides organizados que não o baço, o qual se comunica diretamente com o sistema sanguíneo.

Sistema quinina: cascata enzimática de proteínas plasmáticas, ativada por dano aos tecidos que produz diversos mediadores inflamatórios, incluindo o peptídeo vasoativo bradicinina.

Sítio de ligação do antígeno ou sítio de combinação do antígeno com um anticorpo: superfície da molécula do anticorpo que faz contato físico com o antígeno. Estes sítios constituem-se em seis alças hipervariáveis, três da região variável de cadeia leve e três da região variável da cadeia pesada.

Sítios imunologicamente privilegiados: um tecido alogênico, colocado em certos locais do organismo, como o cérebro, não induz sua rejeição. Tais locais são chamados de **sítios imunologicamente privilegiados**. O privilégio imune resulta dos efeitos provenientes de barreiras físicas frente à migração de células e do antígeno e da ação imunossupressora de mediadores como certas citocinas.

SLP-76: proteína de arcabouço envolvida na via de sinalização do receptor de antígeno nos linfócitos.

Soro: componente fluido do sangue coagulado.

Soroconversão: fase de uma infecção na qual os anticorpos contra o agente infectante são observados pela primeira vez no sangue.

Sorologia: refere-se ao uso de anticorpos na identificação e na quantificação de antígenos por meio de ensaios sorológicos, assim chamados por terem sido, originalmente, desenvolvidos com o soro, ou seja, o componente fluido do sangue coagulado de indivíduos imunizados.

Sorotipo: diferentes cepas de bactérias e outros patógenos podem, algumas vezes, serem distinguidas pelo seu anticorpo. É a capacidade do soro imune de aglutinar ou lisar algumas cepas bacterianas e não outras.

STATs: ver **JAK (quinase Janus)**.

Subcutâneo: os antígenos podem ser injetados na camada subcutânea para induzir uma resposta imune adaptativa.

Superantígenos: moléculas que estimulam um subconjunto de células T, mediante a ligação a moléculas MHC de classe II e a domínios V_{β} de receptores de linfócitos T, induzindo a ativação de células T que expressam determinados segmentos genéticos V_{β} .

Superfamília de imunoglobulinas ou superfamília Ig: muitas proteínas envolvidas no reconhecimento do antígeno e em interações celulares, nos sistemas imunológico ou outros, são membros de uma família de genes e de proteínas conhecida como superfamília de imunoglobulinas, uma vez que suas características estruturais e genéticas comuns foram primeiramente definidas nas moléculas de imunoglobulinas. Assinale-se que todos os membros desta superfamília têm ao menos um domínio Ig.

Supressão imune dominante: ver **Tolerância reguladora**.

Tacrolimus: ou FK506, é um fármaco polipeptídico imunossupressor que inativa as células T por inibição do sinal de transdução dos receptores de células T. O tacrolimus e a cicloporina A são os fármacos imunossupressores mais utilizados nos transplantes de órgãos.

TAP-1 e TAP-2: os transportadores associados ao processamento antigênico, TAP-1 e TAP-2, são envolvidos no transporte de peptídeos curtos do citosol para a luz do retículo endoplasmático. Aqui, os peptídeos podem se unir a moléculas MHC de classe I recentemente sintetizadas, completando sua estrutura. TAP-1 e TAP-2 são necessários para a expressão apropriada das moléculas MHC de classe I.

Tapasina: ou **proteína associada a TAP** é uma molécula-chave na montagem das moléculas MHC de classe I; uma célula deficiente dessa proteína apenas possui moléculas MHC de classe I instáveis na sua superfície.

Tat: essa proteína é o produto do gene *tat* do HIV. Ela é produzida quando uma célula latente infectada é ativada e se liga ao estimulador da transcrição nas longas repetições terminais (LTRs) do pró-vírus, aumentando a transcrição do genoma pró-viral.

TCR α e TCR β : duas cadeias de receptores de células T α : β .

TdT: ver **Transferase deoxinucleotidil terminal**.

Tecido linfóide associado a mucosas (MALT, *mucosal-associated lymphoid tissue*) sistema imune de mucosa: compreende todas as células linfóides nos epitélios e na lâmina própria abaixo das superfícies mucosas do organismo. As principais localizações dos tecidos linfóides associados a mucosas são os tecidos linfóides associados ao intestino ou GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) e os tecidos linfóides associados aos brônquios ou BALT (*bronchial-associated lymphoid tissue*).

Tecido linfóide associado aos brônquios (BALT): as células linfóides e os tecidos linfóides organizados são denominados, no trato respiratório, de tecidos linfóides bronco-associados ou BALT. Estes tecidos são muito importantes na indução de respostas imunes contra antígenos inalados e infecções respiratórias.

Tecidos linfóides associados ao intestino (GALT, *gut associated lymphoid tissues*): tecidos linfóides periféricos intimamente associados ao trato gastrointestinal, incluindo as tonsilas palatinas, as placas de Peyer, os folículos linfóides isolados e linfócitos intraepiteliais. O GALT tem uma biologia diferenciada, relacio-

nada a sua exposição aos antígenos dos alimentos e da flora microbiana intestinal normal.

Tecidos linfóides associados ao nariz (NALT): tecido linfóide encontrado na mucosa que reveste as cavidades nasais.

Teoria da seleção clonal: paradigma central da imunidade adaptativa. Estabelece que as respostas imunes adaptativas derivam de linfócitos individuais antígeno-específicos que são autotolerantes. Estes linfócitos específicos proliferam em resposta ao antígeno e se diferenciam em células efetoras antígeno-específicas, a fim de eliminarem o agente patogênico, e em células de memória, destinadas à manutenção da imunidade. A teoria foi formulada por Macfarlane Burnet e, em formas mais iniciais, por Niels Jerne e David Talmage.

Teoria diversidade somática: propõe que um único gene codifica todas as moléculas de anticorpos e sofre mutações nas células somáticas para gerar a diversidade dos anticorpos secretados. É também conhecida como teoria da diversidade somática. Contudo, outras teorias são necessárias para explicar outras características da diversidade de anticorpos, incluindo o rearranjo gênico e a troca de isotipo.

Teoria germinativa: esta teoria da diversidade de anticorpos propõe que cada anticorpo seja codificado em um gene separado nas células germinativas. Atualmente, sabe-se que isto não é verdadeiro para humanos, camundongos e para a grande maioria dos vertebrados, mas parece ser verdadeiro para os peixes elasmobrânquios, que realizam rearranjos gênicos na linhagem germinativa.

Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART): terapia utilizada para controle de infecção por HIV e consiste em uma combinação de análogos de nucleosídeos, que inibem a transcrição reversa, e fármacos, que inibem a protease viral.

Terapia biológica: tratamento que compreende proteínas naturais como anticorpos e citocinas, antissoro ou células.

Terapia gênica somática: introdução de genes funcionais em células somáticas e sua reintrodução no corpo para tratar a doença.

Terapia imunomodulatória: tratamentos que visam a modificar uma resposta imune de maneira benéfica; por exemplo, reduzir ou prevenir uma resposta autoimune ou alérgica é conhecido como terapia imunomodulatória.

Teste de Coombs: teste para detectar a ligação do anticorpo às hemácias. Hemácias que estão recobertas por anticorpos podem aglutinar-se caso sejam expostas a um anticorpo anti-imunoglobulina. O teste de Coombs é importante na detecção de anticorpos não-aglutinantes contra hemácias produzidas pela incompatibilidade do fator Rh durante a gravidez.

Teste de Coombs direto: usa anti-imunoglobulinas para aglutinar as hemácias para detectar se elas estão recobertas por anticorpo *in vivo* devido a autoimunidade ou resposta imune materna antifetal (ver **Teste de Coombs**; **Teste de Coombs indireto**).

Teste de Coombs indireto: variação do teste de Coombs direto no qual um soro desconhecido é testado para a presença de anticorpos contra hemácias normais, primeiramente misturando os dois componentes e, posteriormente, pela lavagem das hemácias e reagindo-os com anticorpos anti-imunoglobulinas. Se o anticorpo no soro a ser testado ligar-se às hemácias, vai ocorrer a aglutinação pelo anticorpo anti-imunoglobulina.

Teste tuberculínico: teste clínico no qual a proteína purificada derivada da *Mycobacterium tuberculosis* (PPD), o agente causador da tuberculose, é injetada subcutaneamente. A PPD induz uma reação de hipersensibilidade tardia em indivíduos que tiveram tuberculose ou que foram imunizados contra ela.

Tetrâmeros peptídeo:MHC: complexos marcados com um fluoróforo de peptídeos específicos com suas moléculas do MHC usados para detectar e corar suas células T específicas correspondentes.

Timectomia: remoção cirúrgica do timo.

Timo: local de desenvolvimento das células T. É um órgão linfopitelial na porção superior do peito, logo abaixo do esterno.

Timócitos: células linfoides encontradas no timo. Elas consistem principalmente em células T em desenvolvimento, embora alguns timócitos já tenham atingido maturidade funcional.

Timócitos de positividade única: durante a maturação das células T no timo, as células T maduras são detectadas pela expressão do correceptor CD4 ou CD8.

Timócitos duplo-negativos: células T imaturas do timo nas quais não há expressão dos dois correceptores CD4 e CD8. No timo normal, elas representam cerca de 5% dos timócitos.

Timócitos duplo-positivos: células T imaturas do timo caracterizadas pela expressão de ambas as proteínas correceptoras de CD4 e CD8. Elas representam a maioria dos timócitos (~80%).

Timoma: tumor do estroma tímico.

Tipagem sanguínea: usada para determinar se o doador e o receptor possuem os mesmos antígenos do grupo sanguíneo ABO e Rh antes da transfusão sanguínea. A compatibilidade do sangue do doador é testada nas células do receptor, e vice-versa, para descartar incompatibilidades. A transfusão de sangue incompatível causa uma reação na qual as hemácias são destruídas, causando a liberação de hemoglobina e levando à toxicidade.

Tireoidite de Hashimoto: doença autoimune caracterizada pela persistência de altos níveis de anticorpos contra antígenos específicos da tireoide. Esses anticorpos recrutam células NK à tireoide, danificando-os e causando inflamação.

Tirosina quinase: enzima que fosforila especificamente os resíduos de tirosina nas proteínas. Elas são críticas na ativação de células B e T. As tirosina quinases críticas para a ativação das células B são Blk, Fyn, Lyn e Syk. As tirosina quinases críticas para a ativação de células T são Lck, Fin e ZAP-70.

Tirosina quinase da família Src: proteínas tirosina quinases associadas aos receptores. Elas possuem diversos domínios, chamados homólogos ao Src 1, 2 e 3. O domínio SH1 contém o sítio ativo da quinase, o SH2 pode ligar resíduos de fosfotirosinas e o domínio SH3 está envolvido com as interações com regiões ricas em prolina das outras proteínas.

Título: o título de um antisoro é a medida da concentração do anticorpo específico baseado na diluição seriada até um determinado nível de coloração em um ensaio de ELISA.

Título de um anticorpo: medida da concentração de anticorpos específicos baseada na diluição seriada a um ponto final onde ocorre a mudança de cor no teste de ELISA.

TLR-2: receptor semelhante ao Toll de mamíferos que reconhece o ácido lipoteicoico das bactérias Gram-positivas e lipoproteínas das bactérias Gram-negativas.

TLR-3: receptor semelhante ao Toll de mamíferos que reconhece o RNA viral de dupla fita.

TLR-4: receptor semelhante ao Toll de mamíferos que, em conjunto com o receptor LPS de macrófago, reconhece lipopolissacarídeos bacterianos.

TLR-5: receptor semelhante ao Toll de mamíferos que reconhece a proteína flagelina do flagelo bacteriano.

TLR1-10: ver **Receptores semelhantes ao Toll**.

Tolerância: falha à resposta ao antígeno. Quando o antígeno é derivado dos próprios tecidos, a tolerância é chamada autotolerância. A tolerância aos antígenos próprios é uma característica importante do sistema imune, pois, quando ela é perdida, o sistema imune pode destruir os próprios tecidos, como ocorre nas doenças autoimunes. O sistema imune se torna tolerante principalmente durante o desenvolvimento de linfócitos.

Tolerância central: tolerância aos antígenos próprios estabelecida no desenvolvimento dos linfócitos nos órgãos linfoides centrais. Cf. **Tolerância periférica**.

Tolerância da mucosa: supressão e resposta imune subsequente observada após a administração de antígenos mortos no trato respiratório.

Tolerância de zona alta: a tolerância a antígenos proteicos injetados ocorre em altas ou baixas doses do antígeno. A tolerância induzida pela injeção de altas doses do antígeno é chamada tolerância de zona alta, ao passo que a tolerância produzida por baixas doses desse antígeno é chamada tolerância de baixa zona.

Tolerância de zona baixa: ver **Tolerância de zona alta**

Tolerância imunológica: ver **Tolerância**.

Tolerância infecciosa: ver **Tolerância regulatória**.

Tolerância oral: a alimentação com antígenos estranhos leva a um estado ativo de não-responsividade do restante do sistema imune para aquele antígeno, conhecido como tolerância oral.

Tolerância periférica: tolerância adquirida pelos linfócitos maduros nos órgãos periféricos; é oposta à tolerância central, adquirida pelos linfócitos T imaturos durante o desenvolvimento.

Tolerância regulatória: tolerância ligada às atividades das células T regulatórias.

Tolerogênico: antígeno que induz tolerância.

Tonsilas linguais: mucosas de tecidos linfáticos periféricos situados na base da língua.

Tonsilas palatinas: tecidos linfoides periféricos da mucosa localizados de ambos os lados da garganta.

Toxoides: uma toxina, quando inativada, é chamada toxoide. Elas não são mais tóxicas, mas retêm sua imunogenicidade.

T_R1: ver **Células T regulatórias**.

TRAFs: a família de proteínas conhecidas como fatores associados ao receptor TNF consiste em, pelo menos, seis membros que se ligam a vários receptores da família TNF ou TNFRs. Elas compartilham um domínio conhecido como TRAF e têm papel crucial na transdução de sinal entre os membros localizados acima e abaixo dos fatores de transcrição do TNFR.

Transativador do MHC de classe II (CIITA): proteína que ativa a transcrição de genes do MHC de classe II. Está defeituosa na síndrome do linfócito nu, causando a falta de expressão de moléculas do MHC de classe II em todas as células.

Transcitose: transporte ativo de moléculas através das células epiteliais. A transcitose das moléculas de IgA envolve o transporte através das células epiteliais intestinais em vesículas que se originam na superfície basolateral e fusionam-se à superfície apical em contato com o lúmen intestinal.

Transcriptase reversa: essa enzima é um componente essencial dos retrovírus, pois traduz o genoma de RNA em DNA antes da integração no DNA da célula hospedeira. A transcriptase reversa também permite que sequências de RNA sejam convertidas em DNA complementar (cDNA) e clonadas, portanto, um reagente essencial em biologia molecular.

Transdução de sinal: descreve o processo geral pelo qual as células percebem as mudanças no seu ambiente. Nos linfócitos, as mudanças mais importantes são aquelas que ocorrem durante uma infecção que gera antígenos que estimularão as células do sistema imune para iniciar uma resposta imune adaptativa.

Transdutores de sinais e ativadores de transcrição (STATs): ver **Tirosina quinase da família Janus**.

Transfecção: inserção de pequenos pedaços de DNA nas células. Se o DNA é expresso sem se integrar ao genoma da célula hospedeira, é chamada transfecção transiente. Se o DNA se integra ao genoma da célula hospedeira, ele replica sempre que o DNA do hospedeiro é replicado, produzindo uma transfecção estável.

Transferase deoxinucleotidil terminal (TdT): essa enzima insere N-nucleotídeos nas junções entre os segmentos gênicos dos receptores e os genes de regiões variáveis das cadeias pesadas de imunoglobulinas.

Transgênese: genes estranhos podem ser colocados no genoma de, por exemplo, camundongo, produzindo um animal transgênico que é usado para o estudo da função e regulação desse gene inserido.

Translocação: uma porção de um cromossoma é anormalmente ligada a outro cromossoma, como em algumas células cancerosas.

Translocação cromossômica: a maioria dos tumores linfoides e outros tumores apresenta translocações cromossômicas que marcam pontos de quebra e junção de diferentes cromossomas. Essas quebras cromossômicas são particularmente frequentes em linfomas e leucemias.

Translocação retrógrada ou retrotranslocação: retorna as proteínas do retículo endoplasmático ao citosol.

Transplante: o enxerto de tecidos ou órgãos de um indivíduo para outro é chamado transplante. Os órgãos transplantados e os enxertos podem ser rejeitados pelo sistema imune, a não ser que o hospedeiro seja tolerante aos antígenos do enxerto ou que sejam administrados fármacos imunossupressores para a prevenção da rejeição.

Transportadores associados ao processamento de antígeno-1 e 2: ver **TAP-1** e **TAP-2**.

Trombocitopenia púrpura autoimune: nesta doença, os pacientes produzem anticorpos contra suas próprias plaquetas. Os anticorpos ligam-se às plaquetas e essas se ligam aos receptores Fc e do complemento, causando um decréscimo na contagem de plaquetas, levando à púrpura (sangramento).

Tropismo: o tropismo de um patógeno mostra que tipo de célula ele irá infectar.

TSLP (linfopoeitina derivada do estroma tímico): citocina envolvida na promoção do desenvolvimento de células B no fígado embrionário.

Ubiquitina: pequena proteína que pode se ligar a outras proteínas para marcá-las para a degradação nos proteossomas.

Urticária: vermelhidão e coceira com irritação da pele, provocada, normalmente, por uma reação alérgica.

V pré-B: ver **Cadeia leve substituta**.

Vacinação: indução deliberada de uma resposta imune adaptativa a um patógeno pela injeção de **vacina**, contando uma forma não-patogênica do patógeno, morto ou atenuado.

Vacinas conjugadas: vacinas feitas de polissacarídeos capsulares ligados a proteínas de imunogenicidade conhecida, como a toxina tetânica.

Vacinas de DNA: nova maneira de produzir uma resposta imune adaptativa. Por razões desconhecidas quando o DNA é injetado no músculo, ele é expresso e ativa a produção de anticorpos e resposta de células T contra a proteína codificada no DNA.

Vacínia: a primeira vacina efetiva foi a vacínia, um vírus da varíola bovina que causa uma infecção limitada em humanos e que leva à imunidade contra o vírus da varíola humano.

Vacínia bovina (Cowpox): é o nome comum da doença produzida pelo vírus da vacínia, usado por Edward Jenner na vacinação contra a varíola. A vacínia bovina é causada por um vírus relacionado ao vírus da varíola.

Valência de um anticorpo ou antígeno: número de moléculas diferentes que podem combinar em um mesmo momento.

Variabilidade de uma proteína: medida das diferenças entre as sequências de aminoácidos das diferentes formas desta proteína. As proteínas mais variáveis conhecidas são os anticorpos e os receptores de células T.

Varição antigênica: fenômeno em que muitos patógenos “escapam” da resposta imune alterando seus antígenos de superfície.

Varicela: doença infecciosa causada pelo vírus da varíola, que costumava matar 10% das pessoas infectadas. Atualmente, foi erradicada pela vacinação.

Vasos linfáticos aferentes: drenam os fluidos dos tecidos levando macrófagos e células dendríticas dos locais de infecção para os linfonodos.

Vasos linfáticos eferentes: vasos pelos quais os linfócitos deixam os linfonodos.

Vasos linfáticos ou linfáticos: vasos de paredes finas que levam à linfa o fluido extracelular que se acumula nos tecidos de volta para os linfonodos do duto torácico.

VCAM-1: a molécula de adesão VCAM-1 é expressa pelo endotélio vascular nos locais de inflamação, esta combina integrinas VLA-4 que permite as células T eferentes entrarem nos locais de infecção.

Vênulas endoteliais altas (HEV): vênulas especializadas encontradas nos tecidos linfoides. Os linfócitos migram do sangue para os tecidos linfoides, ligando-se e migrando através das células endoteliais altas desses vasos.

Vesículas: pequenos compartimentos ligados à membrana, encontrados no citoplasma.

Via alternativa: a via alternativa da ativação do complemento não é iniciada pelo anticorpo como na via clássica da ativação, mas pela ligação da proteína C3b do complemento à superfície de um patógeno. É, portanto, uma característica da imunidade inata. Leva à produção da proteína C3b do complemento e sua ligação à superfície do patógeno, e, após essa etapa, a via é a mesma da via clássica e da lectina.

Via clássica: a via clássica da ativação do complemento é a via que é ativada pela ligação do C1 diretamente à superfície bacteriana ou ao anticorpo que atua como meio para marcar a bactéria como estranha. Ver também **Via alternativa** e **Via da lectina**.

Via da lectina: a via da lectina da ativação do complemento é iniciada por opsoninas como as lectinas ligadoras de manose (MBLs) e as ficolinas ligadas às bactérias.

Via extrínseca da apoptose: ativada pela ligação de um ligante extracelular a um receptor de superfície celular específico (receptores de morte) que sinaliza a célula para a morte celular programada.

Via Imd (via de imunodeficiência): defesa dos insetos contra as bactérias gram-negativas que resultam da produção de peptídeos antimicrobianos, como a dipterina, atacina e cecropina.

Via intrínseca: a via intrínseca da apoptose medeia a apoptose em resposta a um estímulo nocivo incluindo a irradiação UV, fármacos quimioterápicos, privação de nutrientes ou ausência de fatores de crescimento necessário à sobrevivência. Inicia-se por um dano mitocondrial, também conhecida como via mitocondrial da apoptose.

Via Toll: a via Toll é uma via de sinalização antiga, utilizada pelos receptores Toll, que ativa o fator de transcrição NFκB, degradando seu inibidor o IκB.

Vias de sinalização intracelular: conjunto de proteínas que interagem entre si para levar um sinal de um receptor ativado até o local da célula que irá responder a esse sinal.

Videomicroscopia com intervalo de tempo: usada para examinar os processos biológicos desde a migração celular (rápido) até o brotamento de uma flor (lento).

Vírião: partículas virais completas, as formas pelas quais os vírus espalham-se de célula para célula ou de um indivíduo para outro.

Vírus: patógenos compostos por um genoma de ácidos nucleicos envolvidos por uma camada proteica. Eles somente replicam em células vivas, pois não possuem a maquinaria metabólica para uma vida independente.

Vírus da imunodeficiência humana (HIV): agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O HIV é um retrovírus da família dos lentivírus, que

infecta seletivamente células T CD4 e leva a uma lenta diminuição dessas células, causando uma imunodeficiência.

Vírus Epstein-Barr (EBV): herpesvírus que infecta seletivamente linfócitos B humanos, ligando-se ao receptor do complemento 2 (CD21). Ele causa mononucleose infecciosa e estabelece uma infecção latente que perdura por toda a vida nas células B e é controlada pelas células T. Algumas células B com infecção latente por EBV proliferam *in vitro*, formando linhagens celulares linfoblastoides.

Vírus sincicial respiratório (RSV): patógeno humano que é a causa comum das infecções brônquicas graves em crianças, assim como em pacientes imunocomprometidos, como os pacientes com AIDS, frequentemente associado com chiado.

WAS: ver **Síndrome de Wiskott-Aldrich**.

Western blotting: mistura de proteínas que são separadas por eletroforese em gel e transferidas para uma membrana de nitrocelulose. Anticorpos específicos marcados são usados para detectar proteínas de interesse.

WHIM: verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e síndrome da mielocatequixia. Do inglês "*warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis syndrome*": é uma neutropenia rara recentemente relacionada com uma mutação no gene que codifica o receptor de quimiocina CXCR4.

Xenoenxerto: enxerto de órgãos de diferentes espécies. Atualmente está sendo bastante explorado devido à escassez de órgão para transplante humano. O

principal problema com o xenoenxerto é a presença de anticorpo naturais contra os antígenos do xenoenxerto e tentativas estão sendo feitas para modificar essas reações, criando-se animais transgênicos.

Xenogênico: animais de espécies diferentes.

XID (*X-linked immunodeficiency*): camundongos com mutações no gene *btk* possuem uma deficiência na produção de anticorpos, principalmente em respostas primárias. Estes animais são chamados de **Xid**, para imunodeficiência ligada a X, o camundongo equivale a agamaglobulinemia ligada ao X, a doença semelhantes que ocorre no homem.

Zimogeno: ver **Pró-enzimas**.

Zona clara: ver **Centros germinais**.

Zona de células T: ver **Áreas de células T**.

Zona do manto: camada de linfócitos B que circunda os folículos linfoides. A origem e função dos linfócitos na zona do manto ainda não são conhecidas.

Zona escura: ver **Centro germinais**.

Zona marginal: a zona marginal dos tecidos linfoides do baço, localiza-se na borda da polpa branca. Contém populações de células B típicas, **as células B da zona marginal**, as quais não circulam e são distinguidas por possuírem uma série de proteínas de superfícies distintas.

Índice

As figuras do Apêndice estão identificadas na forma **Fig. A.1**; nos Capítulos 1 a 16, como **Fig. 1.1**, **Fig. 2.1** etc.

Além disso, foram utilizadas as seguintes abreviaturas:

APC: células apresentadoras de antígeno
BCR: receptor de células B
Btk: tirosina quinase de Bruton
CDRs: regiões determinantes de complementariedade
ICAM: molécula de adesão intracelular
IDDM: diabetes melitus dependente de insulina (tipo I)
IL: interleucina
ITAMs: motivos ativadores baseados nos imunorreceptores de tirosina
ITIMs: motivos inibidores baseados nos imunorreceptores de tirosina
LFA: antígeno associado à função do linfócito
TCR: receptor de células T
TNF: fator de necrose tumoral
vs. indica um diagnóstico diferencial ou uma comparação

AA4.1.B desenvolvimento de células B **Fig. 7.6**, **Fig. 7.45**
ABC, proteínas (cassete ligador de ATP), 183-184
TAP, **Fig. 5.3**
Abrasões, infecção via, **Fig. 2.2**
Absorção, remoção da reação cruzada de anticorpos, 732-733
Ácaro (*Dermatophagoides pteronyssinus*), alergia, 556, **Fig. 13.5**
Acetato de glatiramero, esclerose múltipla, 669
Ácido retinoico, circulação dos linfócitos MALT, 465-466
Ácido siálico, proteção do antígeno, 55
Adalumimab, 663
ADAM33, gene, suscetibilidade a asma, 560, **Fig. 13.8**
Adenilato ciclase, vias de sinalização GPCR, 251-252
Adenocarcinomas, antígenos tumorais, 676-677
Adenovírus, evasão imune, 190, **Fig. 5.6-5.7**
Aderência e rolamento, 513-514
Aderências firmes, extravasamento dos leucócitos, 514
Adesão
bacteriana, anticorpos bloqueadores, **Fig. 9.26**
inespecífica, ativação das células T, **Fig. 8.18**
Adesinas bacterianas, **Fig. 9.26**
infecção celular, **Fig. 9.26**
Adjuvante completo de Freund (FCA), 691, **Fig. A.4**
Adjuvante incompleto de Freund (FIA), **Fig. A.4**
Adjuvantes, 13-14, 734-735, **Fig. A.4**
definição, 58-60, 735
efeitos
células dendríticas, 691, **Fig. 15.33**
células T_H1, 693

mecanismos de ação, 337-339, 735
ligação do NOD2, 691
ligação do receptor semelhante ao Toll, 691-692
resposta de anticorpos, 693
vacinas, 691-692
ver também adjuvantes específicos
Administração intranasal (i.n.), 734
Adressinas, alojamento das células T, **Fig. 8.5**
Adressinas vasculares
definição, 325
expressão, 325
Afinidade (anticorpos), 26
células B de memória, **Fig. 10.19**
definição, 144-145, 736
ensaios em biossensores, 763-765
IgM, 398-400
medidas de diálise de equilíbrio, 740-742
Agamaglobulinemia de Bruton ligada ao X (XLA), 508-509
Streptococcus pneumoniae, 508
Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA), 266, 508-509, **Fig. 12.7**
eletroforese, **Fig. 12.8**
Agentes infecciosos/patogênicos, 1, 41-44, 420-440
aderência epitelial, 420-421
atividade coestimuladora induzida, 50-51, 58-60
classes, **Fig. 1.25**
compartimentos do organismo, 41, **Fig. 2.3**
dano aos tecidos, 41-42, **Fig. 2.4**
dependência da eliminação, 437-439
doenças autoimunes, 609, **Fig. 14.37**
especificidade de hospedeiro, 421-422
extracelular ver Patógenos extracelulares

hábitos/estilos de vida, 421-422
infectividade, 420
interferência com bactérias/microrganismos comensais, 479-480
intracelular obrigatório, 41
patógenos intracelulares vs. extracelulares
reconhecimento da superfície, 54-56
resposta imune
complemento, 66-69, 72-73, **Fig. 9.28**
evasão/subversão, 50-51
fagócitos, 48-51, **Fig. 9.32**
inflamação, 50-52
interações com os domínios Fc, 162
mediada por células vs. humoral
vias de infecção, 43-46, 399-400, **Fig. 2.2**, **Fig. 2.2**, **Fig. 2.5**, **Fig. 10.2**
vias de transmissão, 421-422
Aglutinação, definição, **Fig. A.7**
Agnatos, resposta imune, 720-723
células semelhantes aos linfócitos, 721-722
receptores de linfócitos variáveis, 721-723, **Fig. 16.8**
Agregação, moléculas do MHC de classe II, 195-196
AIDS, 34-35, 525-543
câncer, 527-528
desenvolvimento, **Fig. 12.19**, **Fig. 12.28**
história, 525-526
infecções oportunistas, 527-528, 538-539, **Fig. 12.26-12.27**
candida, 538-539
citomegalovírus, 538-539
hepatite C, 538-539
Micobacterium avium, 538-539, **Fig. 12.28**

- Mycobacterium tuberculosis*, 538-539
Pneumocystis carinii, 367, 538-539, **Fig. 12.28**
 terapia retroviral combinada, **Fig. 12.28**
 varicela zoster, 538-539
 vírus herpes do sarcoma de Kaposi, 538-539
 mortalidade, 538-539, **Fig. 12.26**
 recorrência da doença latente, 421-422
 ver também HIV
- AIRE (regulador autoimune)
 seleção negativa de células T, 296-297
 desenvolvimento de autotolerância, 501, **Fig. 14.4**
 defeitos gênicos, **Fig. 14.30**
 doença autoimune, 501, 625, **Fig. 14.32**
- Akt, serina/treonina quinase, recrutamento, 241-243
- Alefacept, terapia na psoríase, 666
- Aleitamento
 IgA, 401
 IgG, 401
 transmissão do HIV, 527-528
- Alelos, definição, 187-200
- Alentuzumab ver *Campath-1H*
- Alérgenos, 555-564
 definição, 553-555
 enzimas, 556-557
 inalados, **Fig. 13.3**
 pólen, 555-556
 proteínas pequenas, 555-556
 pulmão de fazendeiro, 582-583
 reações de hipersensibilidade do tipo I, 555-556
 inibidores enzimáticos, 557
 transmucosa, 555-556
 ver também Alergias
- Alergias, 34-36, 553-559, **Fig. 13.2**
 ácaro (*Dermatofagoides pteronyssinus*), 556, **Fig. 13.5**
 alimentar, 575-577, **Fig. 13.2**
 definição, 553-554
 dependência do local, 571-572
 Der p 1, **Fig. 13.5**
 desenvolvimento
 hipótese da higiene ver Hipótese da higiene
 hipótese da regulação contrária, 562-563
 fatores ambientais, 560-563, **Fig. 13.9**
 hipótese da higiene, 561, **Fig. 13.9**
 poluição, 562
 fatores genéticos, 558-563, **Fig. 13.9**
 determinação dos locos, **Fig. 13.7**
 ligação proteína-penicilina, 381-382
 mecanismos efetores, 564-581
 basófilos, 569
 células T_H2, 558-559
 eosinófilos, 567-568
 IgE ligada à célula, 564-566
 mastócitos, 564-567
 nozes, 557
 recrutamento de células T, 564-566
 nozes, 557
 ocupacional, 557
 penicilina, 570-571
 proteína de ligação, 381-382
 prevalência, 560
 infecção pelo vírus do sarampo, 562
 infecção pelo vírus sincicial respiratório, 562, **Fig. 13.10**
 infecções por helmintos, 562
- microrganismos comensais, 562
 poluentes ambientais, 562
 resposta de fase tardia, 564-566, 570, **Fig. 13.14**
 recrutamento celular, 564-566
 resposta imediata, 554, 569-570, **Fig. 13.14**
 tipo inata, 575-576
 tratamento, 578-581, **Fig. 13.25**
 anti-histamínicos, 578-579
 bloqueio do receptor de eotaxina (CCR3), 580-581
 competição com o FcεRI, 578-579
 dessensibilização, 579, **Fig. 13.25**
 epinefrina, 580
 imunossuppressores, 578-579
 indução de células T reguladoras, 579, **Fig. 13.25**
 inibição, 580
 inibição da IgE, **Fig. 13.25**
 inibição de citocinas T_H2, **Fig. 13.25**
 inibidores de IL, 580
 vacinação com dinucleotídeos guanina citosina, 580
 vacinação com peptídeos, 579-580, **Fig. 13.25**
 ver também Alérgenos: Reações de hipersensibilidade; Doenças específicas
- Aloanticorpos, definição, 640
- Aloantígenos
 apresentação ver Rejeição de enxerto
 definição, 637
- Aloenxertos, 636
- Alorreatividade
 definição, 205
 mecanismos, **Fig. 5.21**
- Alorreconhecimento direto, 639, **Fig. 14.42**
- Alorreconhecimento indireto, rejeição de enxerto, 639-640
- Alótípos, imunoglobulinas, **Fig. 7.8**
- Aminoácidos
 aromáticos, estrutura do anticorpo, 121-122
 cadeias laterais, complexo peptídeo:MHC de classe II, 130, 132
- AMP cíclico (cAMP), vias de sinalização GPCR, 251-252
- Anafilatoxina, 74-75
 definição, 74-75
- Anafilaxia sistêmica, 564, 570, **Fig. 13.2**
 etiologia, **Fig. 13.15**
 mecanismos, **Fig. 13.1**
- Anakinra, 663
 síndrome de Mukle-Wells, 588
- Análise de Scatchard, diálise de equilíbrio, 740-741, **Fig. A.11**
- Análise gênica baseada em microarranjos, 310-312
- Análise por enzimas de restrição, **Fig. 4.1**
- Anel de Waldeyer, 460-461, **Fig. 11.5**
- Anemia, fármacos citotóxicos, 655-656
- Anemia hemolítica, 580-581
- Anemia hemolítica autoimune, 615-616, 632-633
 antígeno I, **Fig. 14.19**
 grupos sanguíneo Rh, **Fig. 14.19**
 patogênese, **Fig. 14.19-14.20**
 rituximab (anti-CD20), tratamento, 665
- Anergia
 célula B, ver Desenvolvimento das células B
 células T, **Fig. 8.23**
 na indução de sinais, **Fig. 8.24**
- indução, **Fig. 8.23**
- lepra lepromatosa, 503-504
- tolerância periférica, 600
- Animais livres de patógenos (gnobióticos), estudos
 bactérias/microrganismos comensais, 479-481
- Ânion superóxido, 48-49
 produção, **Fig. 2.10**
- Antibióticos, efeitos negativos, 479-480
- Anti-CD11a, anticorpo, 666, **Fig. 15.9**
- Anti-CD20, anticorpos
 terapia da crioglobulinemia essencial mista, 665
 terapia da doença autoimune, **Fig. 15.11**
- Anti-CD20, anticorpos ver Rituximab (anti-CD20)
- Anti-CD3, anticorpos
 terapia da doença autoimune, **Fig. 15.11**
 tratamento da IDDM, 666-667
 tratamento da rejeição de enxertos, 660-661
- Anti-CD4, anticorpos
 prevenção da rejeição de enxerto, 661, **Fig. 15.5**
 tratamento para artrite reumatoide, 665
 tratamento para esclerose múltipla, 665
- Anti-CD40, anticorpos, tratamento da rejeição de enxertos, 662
- Anti-CD52, anticorpos (Campath-1H), 665
- Anticolágeno tipo IV, anticorpos, 618-619, **Fig. 14.19, Fig. 14.24**
- Anticorpo D1.3, ligação à lisozima da clara do ovo, **Fig. 3.10**
- Anticorpo(s), 2, 15-16
 afinidade ver Afinidade (anticorpos)
 ativação do complemento, 73-74
 avidéz ver Avidéz (anticorpos)
 caracterização, 736-754
 ver também métodos específicos
- células B de memória, **Fig. 10.18**
- clivagem
 papina, 114-115
 pepsina, 115
- clonotípicos, 13-14
- cordões medulares/medula óssea, **Fig. 10.15**
- distribuição, 398-407
- doenças autoimunes ver Autoanticorpos
- efeitos do adjuvante, 693
- especificidade, 736
- estrutura, 15-16, 28, 111-118, **Fig. 1.14, Fig. 3.1**
 aminoácidos aromáticos, 121-122
 BCR vs., 111-112
 cadeias leves ver Cadeias leves (L)
 cadeias pesadas ver Cadeias pesadas (H), (imunoglobulinas)
 CDRs, **Fig. 3.6**
 cristalografia por raios-x, 111-112, **Fig. 3.1**
 eixo de simetria, 15-16, **Fig. 1.14**
 fragmentos, **Fig. 3.3**
 pontes dissulfídicas, 114
 região constante ver Regiões constantes (imunoglobulinas)
 região da dobradiça, 114, **Fig. 3.3, Fig. 3.4**
 regiões de leitura, 117-119, **Fig. 3.6**
 regiões variáveis (V) ver Regiões variáveis, (imunoglobulinas)
- flexibilidade, **Fig. 3.4**
- focalização isoeletrica, 745

- funções efetoras, 28-30, 111, 377, 398-407, **Fig. 1.26, Fig. 9.1**
 ativação do complemento, 29-30, **Fig. 1.26, Fig. 9.28**
 bloqueio da aderência bacteriana, 404
 clivagem, 114-115
 estrutura da cadeia pesada, 113
 ligação ao C1q, 405, **Fig. 9.28**
 ligação ao hapteno, **Fig. 3.8**
 ligação ao receptor Fc, **Fig. 9.31**
 neutralização, 28-29, **Fig. 1.26**
 opsonização *ver* Opsonização
 interações com o antígeno
 isotipos *ver* Isotipos
 medida da valência, reação de precipitação, 740-741, **Fig. A.10**
 monoclonal, *ver* Anticorpos monoclonais
 "natural", 102-103
 neutralizantes *ver* Anticorpos neutralizantes
 purificação
 cromatografia de afinidade, 121-122, 745-746
 proteína A, 743-744, 750
 repertório
 utilização
 engenharia genética, 115
 identificação gênica, 753-754
 isolamento de proteínas, 752-754
 ver também Terapia de anticorpos; *métodos específicos*
ver também Resposta imune humoral; Imunoglobulinas
 Anticorpos antirreceptores de acetilcolina, 618-619, **Fig. 14.12, Fig. 14.14, Fig. 14.22-14.23**
 Anticorpos clonotípicos, 14
 Anticorpos monoclonais, 745-747
 citometria de fluxo, 754-757
 hibridomas, 745-746
 interações antígeno-anticorpo, 119-120
 produção, **Fig. A.15**
 meio de hipoxantina-aminopterina-timidina (HAT), **Fig. A.15**
 Polietilenoglicol (PEG), **Fig. A.15**
 scFv *vs.*, 747
 Anticorpos monoclonais, terapia, 660-662
 depletors, 664-665
 não-depletors *vs.*, 659
 engenheirados, 659-661
 mecanismos de ação, 659
 terapia tumoral, 680-682, **Fig. 15.21**
 tratamento da rejeição de enxertos, 660-662
 "Anticorpos naturais", 64-65, 102-103, 307-308
 Anticorpos neutralizantes, 28-29, 377, 402-403, **Fig. 1.26, Fig. 9.1**
 definição, 402
 Influenza, 497, **Fig. 12.2**
 isotipos, **Fig. 9.19**
 toxinas bacterianas, **Fig. 9.24**
 venenos, 403
 vírus, 403-404, **Fig. 9.25**
 Anticromatina, anticorpos, 609
 Anti-CTLA4, anticorpos para terapia tumoral
 Antidesmogleína-3, anticorpos, 614-615, **Fig. 14.14**
 Anti-DNA, anticorpos, **Fig. 14.19**
 Antígeno associado à função dos linfócitos-1 (LFA-1), 87-88
 ação das células NK, **Fig. 2.56**
 células dendríticas convencionais, **Fig. 8.11**
 células T CD4, **Fig. 8.26**
 células T virgens, 328, **Fig. 8.8**
 extravasamento/diapedese dos linfócitos, **Fig. 8.4**
 interação com as células T, 326, **Fig. 8.6**
 alojamento, **Fig. 10.9**
 células T citotóxicas maduras, 337-338
 células T virgens, **Fig. 8.17**
 interação com as células-alvo, **Fig. 8.30-8.31**
 interações com as células B, **Fig. 9.6**
 mudanças conformacionais, 341-343
 interação com leucócitos, **Fig. 8.7**
 extravasamento, 89-91, **Fig. 2.49**
 ligação à ICAM, **Fig. 2.48**
 interação célula T-APC, 341-343
 ligação ao CD2 (LFA-2), 355
 Antígeno comum leucocitário (LCA) *ver* CD45 (antígeno comum leucocitário:LCA)
 Antígeno de células plasmáticas-1, desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
 Antígeno leucocitário comum, **Fig. 7.6, Fig. 7.10, Fig. 7.45**
 Antígeno linfocítico cutâneo (CLA)
 células T de mucosa, 465-466
 expressão pelas células T, 431-433, **Fig. 10.10**
 ligação à selectina-E, **Fig. 10.10**
 Antígeno(s), 2
 apresentação cruzada, 187
 bibliotecas de expressão, 747
 captura
 células de Langerhans, **Fig. 8.15**
 células micropregueadas (M), multifenestradas, 462-463, **Fig. 11.8**
 tecido linfóide associado ao intestino *ver* Tecido linfóide associado ao intestino (GALT)
 definição, 731
 derivados do citosol, **Fig. 5.3**
 determinantes *ver* Epítopos
 diversidade
 evasão imune *ver* Evasão imune
 polimorfismo do MHC, 207-209
 polissacarídeos capsulares, 595, **Fig. 12.1**
 eliminação, autoimunidade, 629, **Fig. 14.32**
 especificidade, 339, 380-382
 modulação, evasão imune tumoral, **Fig. 15.14**
 reconhecimento, 111-142
 células T *ver* Células T
 ligação, **Fig. 9.4**
 retenção
 centros germinativos, **Fig. 9.14-9.15**
 folicúlos linfóides, 435-436
 tamanho/forma, 120
 tipos
 balanço das respostas, **Fig. 1.34**
 haptenos *ver* Haptenos
 particulados, 732-733, 735
 proteínas, 732-733, **Fig. 3.8**
 timo-dependentes *ver* Antígenos timo-dependentes (TD)
 timo-independente *ver* Antígenos timo-independentes (TI)
 transporte
 baço, **Fig. 1.19**
 linfonodos, **Fig. 1.18**
 tecidos linfóides, 323-324
 Antígenos da fimbria, vacina pertussis, 689
 Antígenos de células germinais, tumores, **Fig. 15.17**
 Antígenos de diferenciação, tumores, 676-677, **Fig. 15.17**
 Antígenos fúngicos, apresentação de antígenos pelas células dendríticas, 333-334
 Antígenos intracelulares, autoimunidade, 602
 Antígenos leucocitários humanos (HLA) *ver* HLA (antígenos leucocitários humanos)
 Antígenos menores de estimulação linfocitária (MI), 206
 Antígenos menores de histocompatibilidade (mHC), rejeição de enxerto *ver* Rejeição de enxerto
 Antígenos particulados, 732-733, 735
 Antígenos TI *ver* Antígenos timo-independentes (TI)
 Antígenos timo-dependentes (TD), **Fig. 9.2**
 ativação de células B, 379-380, **Fig. 9.2**
 ligação CD40/ligante CD40, 381-383
 características, **Fig. 9.18**
 Antígenos timo-independentes, 393-394
 ativação policlonal, 393-396
 definição, 380
 tipo 1 (TI-1), 393-396, **Fig. 9.16, Fig. 9.18**
 concentrações altas *vs.* baixas, **Fig. 9.16**
 resposta imune policlonal *vs.* específica, **Fig. 9.16**
 tipo 2 (TI-2), 395-396, **Fig. 9.18**
 ativação de células B, **Fig. 9.16**
 fagocitose, 408-409
 Antígenos tumorais, 675-682, **Fig. 15.17**
 antígenos de diferenciação, 676-677, **Fig. 15.17**
 associados a vírus, 672-673
 específico dos machos, 676-677, **Fig. 15.19**
 específicos, 675-677, **Fig. 15.17-15.18**
 gp100, 678-679
 gp75, 678-679
 MART1, 678-679
 melanócitos, 675-676
 melanoma, 676-679
 modificações pós-tradução anormais, 676-677, **Fig. 15.17**
 oncogenes virais, 678-679, **Fig. 15.17-15.18**
 quinase dependente de ciclinas, 4, **Fig. 15.17**
 superexpressão, 676-677, **Fig. 15.17**
 ver também antígenos específicos
 Anti-histamínicos, tratamento da alergia, 578-579
 Anti-histonas, anticorpos, **Fig. 14.19**
 Anti-imunoglobulinas, anticorpos, 742-744
 anti-isotipos, anticorpos, 743-744
 cromatografia de afinidade, 743-744
 Anti-insulina, anticorpos, 609
 Anti-integrina, anticorpos, **Fig. 15.11**
 Anti-interleucina-15, anticorpo, **Fig. 15.11**
 Anti-interleucina-6, anticorpo, terapia na doença autoimune, **Fig. 15.11**
 Anti-isotipo, anticorpo, 743-744
 Antiplaquetas, anticorpos, **Fig. 14.14**
 Anti-Ro, anticorpos, 620-621
 lúpus eritematoso sistêmico, 620-621
 vermelhidão do Lúpus neonatal, **Fig. 14.14**
 Antirreceptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), anticorpos, 609, **Fig. 14.23**
 doença de Grave, **Fig. 14.14, Fig. 14.21**
 Antirribossomas, anticorpos, **Fig. 14.19**
 Antissoro, definição, 731
 Antitireoide peroxidase, anticorpos, 609

- Anti-TNF- α , anticorpos
encefalomielite autoimune experimental, 663
terapia de doenças autoimunes, **Fig. 15.11**
tratamento da artrite reumatoide, 663, **Fig. 15.7**
tratamento da doença de Crohn, 663
- Antivenina, doença do soro, 581-582
- Antraz, 420-421, **Fig. 9.23**
- Apaf-1, inibição da apoptose, 249, **Fig. 6.33**
- APECED, síndrome *ver* Distrofia ectodérmica-candidíase-poliendocrinopatia autoimune
- Apêndice, 20-21, 460-463
- APOBEC, infecção pelo HIV
- Apoptose, 18
ação de patógenos citosólicos, 363
ativação da caspase-3, 364-365
autoimunidade, 629, **Fig. 14.32**
células alvo, células T citotóxicas, 363
células B autorreativas, 269-271, **Fig. 7.12**
citotoxicidade induzida por células T, **Fig. 8.36**
definição, 247, 362
desenvolvimento de células T, 275-277
seleção negativa, 294-298
ensaio TUNEL, 766, **Fig. A.38**
FADD, 248, **Fig. 6.32**
fagocitose, 365
Fas (CD95), 248, 363, **Fig. 6.31**
fator de necrose tumoral- α , 248, **Fig. 6.32**
fragmentação do DNA nuclear, 363
inibição, **Fig. 6.33**
Bad, 249, **Fig. 6.34**
Bcl-2, 249, **Fig. 6.34**
Bid, 249, **Fig. 6.34**
PUMA, 249, **Fig. 6.34**
intrínseca (via mitocondrial), 247-248
ligante Fas (CD178), 248, 363
receptor do fator de necrose tumoral, 248, **Fig. 6.32**
seleção de células B, **Fig. 9.11**
timócitos, **Fig. 7.18**
via extrínseca, 247
vias de sinalização, 247-249, **Fig. 6.31**
- Apresentação cruzada
células dendríticas, 331-333
definição, 331-333
- Apresentação de antígeno **Fig. 1.16**
ativação de células T
ver também Células apresentadoras de antígenos (APCs), interações com as células T
aumento, terapia tumoral, 685-686
autoimunidade, **Fig. 14.32**
células B *ver* Células B
células de Langerhans, 332-334
células dendríticas, 7
células T CD4 *ver* Células T CD4
células T CD8 *ver* Células T CD8
definição, 181-182
epitélio cortical tímico, 294-295
infecções por herpes simples, 332-333
inibição, **Fig. 12.5**
moléculas do MHC de classe I *ver* Moléculas do MHC de classe I
moléculas do MHC de classe II *ver* Moléculas do MHC de classe II
patógenos extracelulares, **Fig. 5.2**
patógenos intracelulares, **Fig. 5.2**
peptídeos bacterianos N-formilados, 208-209
proteínas, 197-343
- vírus da influenza, 332-333
ver também Receptores de células B (BCRs);
Receptores de células T
- Arabidopsis thaliana*, defensinas, 712-713
- Áreas dependentes de células T (TODA), placas de Peyer, **Fig. 11.6**
- Artefatos, determinação, 506-507
- Artemisia, proteína
adição de nucleotídeos P, 154
defeitos, **Fig. 12.14**
deficiência, 152-153
recombinação V(D)J, 150
- Artrite de Lyme, infecções **Fig. 14.37**
- Artrite juvenil crônica, 663
- Artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA), 587
- Artrite reativa, infecções, 632-633, **Fig. 14.37**
- Artrite reumatoide, **Fig. 14.1**
associação com o HLA, 623, **Fig. 14.33**
células T CD4, 623
citocinas, 623
fator reumatoide, 623, **Fig. 14.19**
genética, 627
patogênese, 615, 623, **Fig. 14.19**, **Fig. 14.28**
células T, 615, 623
prevalência, 598
tratamento
Anakinra, 663
anticorpos anti-CD4, 665
anticorpos anti-TNF, 663, **Fig. 15.7**
bloqueio da IL-1, 663
etanercept, 663
infliximab, 663
- Artropatia psoriática, tratamento, 663
- Asma, **Fig. 13.2**
alérgica *ver* Asma alérgica
crônica, 570
genética, 560, **Fig. 13.8**
mecanismos, **Fig. 13.1**
prevalência, 560
- Asma alérgica, 572-574
citocinas, 572-573
citologia, **Fig. 13.17**
etiologia, **Fig. 13.15-13.16**
hiper-reatividade das vias aéreas, 572
modelos animais, 573-574, **Fig. 13.18**
receptor de eotaxina (CCR3), 573
remodelamento das vias aéreas, 572
tipos celulares, 572-573
células T_H2, 572-573, **Fig. 13.16**
- Ataxia telangiectasia, 516-517, **Fig. 12.7**
- Atenuador de linfócito T e B (BTLA), 242-243
células B, 243-244
células T, 243-244
expressão em linfócitos, 243-244
sinalização do ITIM, 243-244
- Ativação imune, terapia tumoral *ver* Tumor, terapia
- Ativação policlonal, antígenos timo-independentes, 393-396
- Ativador transmembrana similar ao receptor TNF e CAML (TACI), deficiência, imunodeficiência variável comum, 511
- ATM, defeitos, 516-517
- Atopia, definição, 558-559
- Atopia, dermatite, 574-576
camundongo KCASP1Tg, 575-576, **Fig. 13.19**
- células TH2, 575-576
deficiência de IL-18, **Fig. 13.19**
IL-13, 575-576
IL-4, 575-576
superexpressão da caspase, 575-576
- Autoanticorpos, 587-588, 613-614, **Fig. 14.16-14.17**
antígenos de superfície celular, **Fig. 14.20**
antígenos extracelulares, 618-621
células sanguíneas, 615-617
colágeno tipo IV, 618-619, **Fig. 14.19**, **Fig. 14.24**
complexos imunes, 616, 618-621
cromatina, 609
definição, 598
desmogleína-3, 614-615, **Fig. 14.14**
diabetes melito tipo 1, 609
DNA, **Fig. 14.19**
doença de Graves, 609, **Fig. 14.14**, **Fig. 14.21**
esclerose múltipla, **Fig. 14.16**
fagocitose, 616
histonas, **Fig. 14.19**
inflamação, 613, **Fig. 14.17**
insulina, 609
lúpus eritematoso sistêmico, 609, 612, 620-621, **Fig. 14.16**, **Fig. 14.19**
miastenia gravis, 617-619, **Fig. 14.12**, **Fig. 14.14**, **Fig. 14.16**, **Fig. 14.22**
patogênese *ver* Doenças autoimunes, etiologia/patogênese
pênfigo vulgar, **Fig. 14.14**
peroxidase tireóidea, 609
plaquetas, **Fig. 14.14**
púrpura trombocitopênica, **Fig. 14.14**
reações de hipersensibilidade, 615
receptor de acetilcolina, 618-619, **Fig. 14.12**, **Fig. 14.14**, **Fig. 14.22-14.23**
receptor de insulina, **Fig. 14.23**
receptor do hormônio estimulante da tireoide, 609, **Fig. 14.14**, **Fig. 14.21**, **Fig. 14.23**
receptores, 618-619, **Fig. 14.21-14.23**
ribossomas, **Fig. 14.19**
Ro, 620-621, **Fig. 14.14**
SLE, 614
tireoidite de Hashimoto, 609
vermelhidão do Lúpus neonatal, **Fig. 14.14**
ver também anticorpos específicos
- Autoantígenos, 18
desenvolvimento de células B, 269-270, **Fig. 7.12**
anergia, 269-270, **Fig. 7.12**
ligação não-cruzada de baixa afinidade, **Fig. 7.12**
moléculas do MHC de classe II, 192-193
receptores de células NK, 97-100
- Autoantígenos, **Fig. 14.19**
definição, 598
fator reumatoide, 603
ligantes dos receptores semelhantes ao Toll, 601-602, **Fig. 14.5**
na tolerância periférica, 600
receptor semelhante ao Toll-9, **Fig. 14.5**
- Autoenxertos, transplante, 636
- Autofagia, processamento do antígeno, 190-191
- Autoimunidade *ver* Doenças autoimunes; Autotolerância
- Autotolerância, 14-15, 600-601, **Fig. 14.2**
células T, **Fig. 8.23**, **Fig. 14.9**
células T autorreativas, 604-605
células T CD4 CD25, 606-607

- células T reguladoras, 605-607, **Fig. 14.2**, **Fig. 14.9**
 células TH3, 606-607
 células TR1, 606-607
- citocinas, **Fig. 14.2**
 definição, 597
 desenvolvimento, 598, 601
 AIRE, 601, **Fig. 14.4**
 altas concentrações de antígenos, 598-599
 concentrações constantes de antígenos, 598-599
 linfopoiese, 257-258
 morte celular induzida por ativação, 607-608
 reconhecimento ligado, 380-381
- linfócitos autorreativos, 601-603
 periférica *ver* Tolerância periférica
 regulação, 606-608
 resposta imune inata, 609
 sítios imunologicamente privilegiados, 603-605, **Fig. 14.2**
 tolerância central, 600
ver também Doenças autoimunes
- Avidez (anticorpos)
 definição, 736, **Fig. A.12**
 IgM, 398-400
 medidas de diálise de equilíbrio, 740-742
 quantificação, 743-744
- Azatioprina, 654-657
 efeitos adversos, 656-657
 mecanismo de ação, 656-657
- B, células, 9
 alojamento, 435-436
 linfonodos/medula óssea, **Fig. 10.14**
 moléculas de adesão, 435-436
 quimiocinas, 435-436
 tecidos linfóides periféricos, 302-303, **Fig. 1.7**
 apresentação de antígeno, 23, 181-182, **Fig. 8.15-8.16**
 complexos imunes, **Fig. 9.15**
 especificidade, 380-381
 expressão de B7, 339
 expressão de moléculas coestimuladoras, 339
 interações com as células T, 337-339, **Fig. 1.22**
 MHC de classe II, 190-191
 órgãos linfóides periféricos, **Fig. 8.10**
 preferências antigênicas, 339
- atenuador de linfócitos B e T, 243-244
 ativação *ver a seguir*
 B-1 *ver* B-1, células B (células B CD5)
 células B da zona marginal *vs.*, **Fig. 7.40**
 células B-1 *vs.*, **Fig. 7.40**
 complexo correceptor, 73-75, **Fig. 6.25**
 depleção, 774
 desenvolvimento *ver* Células B, desenvolvimento
 dinâmica da população, **Fig. 7.5.39**
 distribuição
 baço, **Fig. 1.19**
 centros germinativos, 442-443
 distribuição no sangue periférico, **Fig. A.25**
 foco primário no baço, **Fig. 9.7**
 folículos linfóides, 19
- doenças autoimunes, **Fig. 14.16**
 terapia, **Fig. 15.11**
- doenças de imunodeficiência, 508-510
 efeitos da ciclosporina A/tacrolimus, **Fig. 15.3**
- efeitos das citocinas, **Fig. 8.34**
 especificidade antigênica, **Fig. 1.11**
 aprisionamento nas zonas de células T, **Fig. 9.7**
 expressão do CCR7, 303-304
 expressão do CD40, 381-383
 expressão do MHC, **Fig. 3.27**
 de classe II, 136-137
 funções efectoras, 28-30, **Fig. 1.26**
 formação, 25-26, **Fig. 1.23**
ver também funções específicas
- ignorância, **Fig. 7.12**
 ignorância clonal, **Fig. 7.12**
 imaturas *ver* Células B imaturas
 interações com as células TH1, 357-358
 interações com as células TH2, 355
 maduras *ver* Células B virgens (maduras)
 memória *ver* Células B de memória
 mitógenos *ver* Antígenos timo-independentes (TI)
- produção de anticorpos, **Fig. 10.15**
 ligação da célula T CD4, 137-138
- proliferação, 25-26
 após ativação induzida pelo antígeno, **Fig. 9.3**
 B7-RP, 383
 4-1BB/ligante 4-1BB, 383
 CD30/CD30L(CD153), 383
 centros germinativos, 386-388, **Fig. 1.18**, **Fig. 9.9**
 citocinas, 381-383
 cordões medulares, 436
 ICOS, 383
 resposta à infecção, **Fig. 10.14**
 tecidos linfóides periféricos, 435-436
- receptor de antígeno, *ver* Receptores de células B (BCRs)
 receptores do complemento, **Fig. 2.37**
 receptores Fc, **Fig. 9.30**
 receptor Fc γ RII-B, 408-409
 reconhecimento bacteriano, 27-28
 regulação da autotolerância, 606-608
 repouso, **Fig. 9.8**
 secreção de linfotoxinas, 302-303
 sobrevivência/maturação, 18, 304-308, 392-393
 BAFF, 304-306
 Bcl-X_L, 393
 especificidade do BCR, 305-307
 fonte dos sinais, **Fig. 1.7**
 natureza dos sinais, **Fig. 6.33**
- tumores, 308-312
 análise clonal, **Fig. 7.42**
 características celulares, **Fig. 7.41**
 rearranjo gênico das imunoglobulinas, 309-310
 translocações cromossômicas, 312-313, **Fig. 7.44**
ver tumores específicos
- vias de sinalização *ver* Receptores de células B (BCRs), vias de sinalização
 virgens *ver* células B virgens (maduras)
- β , cilindros, regiões de leitura, 117-119
 β , fitas, **Fig. 3.5**
 β , folhas, estrutura das imunoglobulinas, 117-119, **Fig. 3.5**
 β , integrina, 447-448
- B-1, células B (células B CD5), 101-103, 306-308, **Fig. 2.61**
 antígenos carboidratos, **Fig. 2.62**
 antígenos timo-independentes tipo 2, 395-396
 camundongos deficientes em, 102-103
 células B da zona marginal *vs.*, **Fig. 7.40**
 células B *vs.*, **Fig. 7.40**
 definição, 306-307
 desenvolvimento, 306-307
 funções, 306-308
 produção de IgA secretora, 469
 produção de IgM, 398-400, **Fig. 2.62**
 b1i *ver* LMP7
- B-2, células B, 306-307
 B220, **Fig. 7.6**, **Fig. 7.10**, **Fig. 7.45**
 β_2 -adrenérgicos, receptores
 alergias, 558-559
 suscetibilidade à asma, **Fig. 13.8**
- 2B4, interações proteicas associadas a SLAM, 521
 b5i *ver* LMP7
- B7, moléculas (CD80/CD86)
 apresentação de antígenos
 CD8, 343
 células T, 342-343, **Fig. 2.23**
 ativação de células T, 239-241, 342-343, **Fig. 2.23**, **Fig. 8.25**
 expressão
 células B, 339
 células de Langerhans, **Fig. 8.15**
 células dendríticas, 334-335, 422-423, **Fig. 8.11**
 induzida por patógenos, 58-59, **Fig. 2.22**
 macrófagos, 337-338, 368, **Fig. 8.42**
 plasmoblastos, 386-387
- ligação ao CD28
 ativação de células T, 342-344
 interações com células T APC, 239-241, 342-343
- ligação ao CTLA-4 (CD152), 344, **Fig. 8.22**
 receptor inibidor *ver* CTLA-4
- B7-RP, proliferação de células B, 383
Bacillus anthracis, 420-421, **Fig. 9.23**
- Baço, 9, 20-21, 299-301
 anatomia/estrutura, 20-21, **Fig. 1.19**
 folículos, **Fig. 1.19**
 polpa branca, 20-21, 299-300, **Fig. 1.19**
 polpa vermelha, 20-21, **Fig. 1.19**
 sinus marginal, **Fig. 1.19**
 zona do manto, 299-300
 zona marginal, 299-300, **Fig. 1.19**
 zona perifolicular, **Fig. 1.19**
- aprisionamento de células B, **Fig. 9.7**
 camundongos *vs.* humanos, **Fig. 1.19**
 células dendríticas, 299-301, **Fig. 1.19**
 células T, 299-300
 desenvolvimento
 citocinas, **Fig. 7.37**
 TNF- α , 301-302
 funções, 20-21
 linfócito, **Fig. 1.19**
 purificação dos linfócitos, 753-755
- Bactéria, 1, 41
 aderência à superfície celular, **Fig. 9.26**
 cápsulas, 50-51
 ligação ao FcR, 409-410
 respostas ao antígeno TI, **Fig. 9.17**

- componentes, como adjuvantes, 691
 DNA, ativação de células dendríticas, 335-336
 evasão imune, 50-51
 extracelular, 41
 eliminação por anticorpos, 29-30, **Fig. 1.26**
 flora intestinal comensal
 flora não-patogênica, 47-48
 intracelular, 362
 fases da resposta imune, **Fig. 10.28**
 resposta coordenada pelas células T_H1 , 31-33, **Fig. 1.28**, **Fig. 8.43**
 resposta granulomatosa, **Fig. 8.44**
 respostas de células T, 31-33
 intracelular obrigatória, 41
 lipopolissacarídeos *ver* Lipopolissacarídeo (LPS)
 mecanismos imunes, **Fig. 10.16**
 bloqueio da via de infecção, 404
 inflamação, 12, **Fig. 1.8**
 parede celular, **Fig. 2.14**
 piogênicas *ver* Infecções bacterianas piogênicas
 polissacarídeos, ativação das células B, 395-396
 produzidos por quimioatraentes, 84-86
 superantígenos, 206-207, **Fig. 5.22**
 vacinas vivas atenuadas, 694
- Bactéria gram-negativa
 parede celular, **Fig. 2.14**
 reconhecimento, *Drosophila melanogaster*, 715-716
 sepse, **Fig. 2.50**
- Bactéria gram-positiva, parede celular, **Fig. 2.14**
- Bactéria piogênica, infecções
 deficiência de C3, 476
 definição, 49
 eliminação normal, 507-508
 imunodeficiência, 506
 opsonização, 507-508
- Bactérias extracelulares, 41
 Bactérias intracelulares obrigatórias, 41
 Bacteriófago P1, sistema, em camundongo nocaute, 777-778, **Fig. A.48**
- Bad, inibição da apoptose, 249, **Fig. 6.34**
- BAFF
 mudança de isotipo, 391-392
 sobrevivência de células B, 304-306
- Balanço de células T_H1/T_H2
 CCL3 (MIP-1 α), 425-427
 células T NK, 428-429
 citocinas, 424-428
 exógenas, 428-431
 doenças autoimunes, 604-605
 esquistossomose, 699-700
 helmintos intestinais, 484
 IL-12, 350-351
 interferon- γ , 350-351
 Leishmaniose, 699, **Fig. 15.34**
 lepra lepromatosa *ver* Lepra lepromatosa
 vitamina D3, 668, **Fig. 15.10**
- Balsas lipídicas, **Fig. 6.7**
 composição, 225
 definição, 225
 transdução de sinais, 225-226
- Barreira placentária, tolerância fetal, 645-647
 Barreiras contra infecção, **Fig. 2.6**
- Basófilos, 7, **Fig. 1.4**
 alergias, 569
 reações de fase tardia, 564-566
- 4-1BB (CD37), 345, 383
 β -catenina, como antígeno tumoral, **Fig. 15.17**
 Bcl 10, ativação do fator de transcrição NF κ B, **Fig. 6.22**
 BCL *ver* CXCL13 (receptor de linfócito B:BCL:MCP-4)
 Bcl-2
 expressão
 células T de memória, 445, **Fig. 10.22**
 células T efectoras, **Fig. 10.22**
 células T virgens, **Fig. 10.22**
 inibição da apoptose, 249, **Fig. 6.33-6.34**
 mutações, 606-607
 translocação gênica, tumores de células B, 312-313
bcl-6, translocação gênicas, tumores de células B, 312-313
bcl-X_L, gene, sobrevivência de células B, 393
 Bcr-Abl, proteína de fusão, leucemia mieloide crônica, 678-679
 BDCA-2, células dendríticas plasmacitoides, 336-337, **Fig. 8.11**
 Behring, Emil von, 1-2
 Bevacizumab, 682
 Bibliotecas de cDNA, **Fig. A.22**
 identificação gênica, 752-753
 TCRs, 124-125
 Bibliotecas de DNA genômico, indentificação de genes, 752-753
 Bibliotecas de expressão em fagos, 745-747, **Fig. A.16**
 terapia com anticorpos monoclonais, 660-661
 Bid, inibição da apoptose, 249, **Fig. 6.34**
 Bioensaios, citocinas, 69, 71-72
Biomphalaria glabrata, proteínas relacionadas ao fibrinogenio, 720-721
 Biossensores, 763-765, **Fig. A.35**
 Birbeck, grânulos, células de Langerhans, 332-333
 BLIMP-1 (proteína de maturação induzida por linfócito B-1), desenvolvimento de células B, 393
 Blk, tirosina quinase, **Fig. 6.24**, **Fig. 6.26**
 ITAMs, 239, **Fig. 6.24**
 BLNK (proteína ligadora de células B)
 Syk, tirosina quinase, ativação, 239-240
 Tec, ligação a quinase, 239-240
 Bloqueadores de angiotensina, imunomoduladores, propriedades, 667-668
 Bolsa tímica, 275-276
Bordetella pertussis, **Fig. 9.23**
 como adjuvante, 735
 mortalidade, **Fig. 11.2**
 toxina, **Fig. 9.23**
 como adjuvante, 689, 691, 693
 vacinas, 687-689
 acelulares, 689
 células intactas, 689
 hemaglutinina filamentosa, 689
 pertactina, 689
 ver também Vacina Difteria-tétano-pertussis (DPT)
 vias de infecção da mucosa, 695-696
Borrelia burgdorferi *ver* Doença de Lyme
 BP-1, aminopeptidase, **Fig. 7.6**
 Bradicinina, 52, 78-79
 5-Bromo-4-cloro-3-indolil fosfatase, 749
 Bronquiólite, vírus sincicial respiratório, 504
Brucella abortus, **Fig. 9.18**
- Bruton, tirosina quinase (Btk), 233-234
 desenvolvimento de células B, 266, 508, **Fig. 7.10**, **Fig. 12.9**
 mutações, 508, **Fig. 12.9**
 BSAP *ver* Proteína ativadora específica de linhagens de células B (BSAP)
 Btk, *ver* Bruton, tirosina quinase (Btk)
 BTLA *ver* Atenuador de linfócitos B e T (BTLA)
Burkholderia pseudomallei, inflamação, 433-435
 Burnet, MacFarlane, 14
 Bursa de Fabricius, 9, **Fig. 4.26**
 Bursectomia, 774
- C, domínios *ver* Região constante (imunoglobulinas)
 C, quimiocina, 83-86
 características, **Fig. 2.46**
 C1, inibidor (C1INH), 77-79, **Fig. 2.26**
 deficiência, 78-79, 513
 funções, **Fig. 2.42**
 regulação do complemento, **Fig. 2.43**
 C1, proteína do complemento, 64-65, **Fig. 2.29**
 deficiência, 78-79, **Fig. 12.12**
 estrutura, **Fig. 2.27**
 regulação, **Fig. 2.43**
 C1q, proteína do complemento, **Fig. 2.26-2.27**, **Fig. 2.29**
 defeitos gênicos, **Fig. 14.30**, **Fig. 14.32**
 estrutura, 64-65, 405
 evolução, 717-718
 início da via clássica, 62-63
 interação com a proteína reativa C, 92-93
 ligação a complexos imunes, 406-407
 ligação ao anticorpo, 405, **Fig. 9.28**
 receptor, **Fig. 2.26**
 regulação, **Fig. 2.43**
 C1r, proteína do complemento, 64-65, **Fig. 2.26-2.27**, **Fig. 2.29**
 regulação, **Fig. 2.43**
 C1s, proteína do complemento, **Fig. 2.26-2.27**, **Fig. 2.29**
 clivagem de C4, **Fig. 2.31**
 opsonização, **Fig. 2.43**
 organização, 64-65
 C2, proteína do complemento, **Fig. 2.29**
 clivagem, 64-65, **Fig. 2.28**
 deficiência, **Fig. 12.12**
 genes, **Fig. 5.13**
 defeitos, **Fig. 14.32**
 C2b, proteína do complemento, **Fig. 2.26**
 opsonização, 68-69
 produção, 64-65, **Fig. 2.28**
 C3, convertase
 ações, **Fig. 2.25**
 funções, 63-65, 71-73
 opsonização, 68-69
 produção, 62-63, **Fig. 2.28**
 regulação, **Fig. 2.43**
 via alternativa *ver* Complemento, via alternativa
 via clássica *ver* Complemento, via clássica
 via de ligação da lecitina *ver* Complemento, via da ligação da lecitina
 C3, proteína do complemento, **Fig. 2.29**
 abundância no plasma, 72-73
 clivagem, 64-76, **Fig. 2.28**, **Fig. 2.32**
 ver também C3a, proteína do complemento;
 C3b, proteína do complemento

- deficiência, infecções piogênicas, 476
equinodermas, 715-717, **Fig. 16.5**
evolução, **Fig. 16.11**
hidrolizado, 64-76, **Fig. 2.32**
receptor (CD21/35), equinodermas, 716-717, **Fig. 16.5**
via alternativa do complemento, **Fig. 2.33**
- C3a, proteína do complemento, **Fig. 2.26**
ações, **Fig. 2.25**
deficiência, **Fig. 12.12**
inflamação, 74-75, 422-423, **Fig. 2.39**
produção, 63-65, **Fig. 2.28, Fig. 2.32**
receptor, 73-74
distribuição/função, **Fig. 2.37**
- C3b, proteína do complemento, **Fig. 2.26, Fig. 2.32**
ações, 72-73, **Fig. 2.25, Fig. 2.36**
CD21 (CR2), ligação, 239
clivagem, 73-75
regulação do complemento, **Fig. 2.43**
complexos imunes, **Fig. 9.14**
inativação, 68-69, 78-79, 61-62
ligação célula-hospedeiro, 68-69, 71
na superfície de patógenos, 72-73
opsonização, 68-69, **Fig. 2.38, Fig. 9.32**
produção, 63
via clássica, 64-65, **Fig. 2.28**
vias alternativas, **Fig. 2.32**
- C3d, proteína do complemento
CD21(CR2), ligação, 380
ligação com o antígeno, **Fig. 6.12**
- C3dg, proteína do complemento
CD21(CR2), ligação, 380
produção, 73-75
- C4, proteína do complemento, **Fig. 2.29**
clivagem, 64-68, **Fig. 2.30-2.31**
deficiência, **Fig. 12.12**
genes, **Fig. 5.13**
defeitos, **Fig. 14.32**
- C4a, proteína do complemento, **Fig. 2.26, Fig. 2.29**
inflamação, 74-75, **Fig. 2.39**
- C4b, proteína do complemento, **Fig. 2.26, Fig. 2.29**
clivagem, **Fig. 2.43**
hidrólise/inativação, **Fig. 2.31**
inativação, 66-68, 78-80
opsonização, 72-73, **Fig. 2.31**
produção, 64-65, **Fig. 2.28, Fig. 2.30-2.31**
- C4c, proteína do complemento, produção, **Fig. 2.43**
- C4d, proteína do complemento, produção, **Fig. 2.43**
- C5, proteína do complemento
clivagem, 64, **Fig. 2.36**
ver também C5a, proteína do complemento;
C5b, proteína do complemento
formação do complexo de ataque à membrana, **Fig. 2.40**
- C5 convertase, 72-73
ações, 63
produção, **Fig. 7.36**
- C5a, proteína do complemento, **Fig. 2.26**
ações, 73-74, 84-86, **Fig. 2.25**
extravasamento de leucócitos, 88-89
formação do complexo de ataque à membrana, **Fig. 2.40**
inflamação, 52, 74-75, 422-423, **Fig. 2.39**
opsonização, **Fig. 2.38**
como anafilotoxina, **Fig. 2.38**
deficiência, **Fig. 12.12**
doença autoimune, 617
produção, 63, 72-73, **Fig. 2.36**
reação de Arthus, 581-582
receptor, 73-74
distribuição/função, **Fig. 2.37**
- C5b, proteína do complemento, **Fig. 2.26**
ações, **Fig. 2.25, Fig. 2.36**
formação do complexo de ataque à membrana, **Fig. 2.40-2.41**
produção, 63, 72-75, 77, **Fig. 2.36**
- C6, proteína do complemento, 75, 77, **Fig. 2.26**
deficiência, **Fig. 12.12**
formação do complexo de ataque à membrana, **Fig. 2.40-2.41**
- C7, proteína do complemento, 75, 77, **Fig. 2.26**
deficiência, **Fig. 12.12**
formação do complexo de ataque à membrana, **Fig. 2.40-2.41**
- C8, proteína do complemento, 75, 77, **Fig. 2.26**
deficiência, **Fig. 12.12**
formação do complexo de ataque à membrana, **Fig. 2.40-2.41**
- C9, proteína do complemento, 75, 77, **Fig. 2.26**
deficiência, **Fig. 12.12**
formação do complexo de ataque à membrana, **Fig. 2.40-2.41**
- C_α, domínio
organização genômica, **Fig. 4.17**
região de troca (S_α), **Fig. 4.27**
TCRs, 124-125
- CA-125
- CAD *ver* Desoxirribonuclease ativada por caspase (CAD)
- Cadeia invariável (Ii), 191-193
clivagem, 192-193, **Fig. 5.9**
epitélio cortical tímico, 294-295
ligação à calnexina, 191-192
ligação à fenda peptídica, 191-192
localização cromossômica, 197-198
- Cadeias α, 161
imunoglobulinas, 113, 161, **Fig. 4.16**
ver também Cadeias pesadas (H), imunoglobulinas
organização genômica, **Fig. 4.17**
- Cadeias leves, 15-16, 113, **Fig. 3.1, Fig. 3.2**
desenvolvimento das células B, 267-269, **Fig. 7.6, Fig. 7.45**
exclusão alélica, 267
genes
construção, **Fig. 4.2**
organização genômica, **Fig. 4.4, Fig. 4.12**
rearranjos *ver* Rearranjos gênicos, imunoglobulinas
- Caderina epidérmica, pêndigo vulgar, **Fig. 14.19**
- Caderina-E, circulação de linfócitos MALT, **Fig. 11.12**
- Caderinas
circulação de linfócitos MALT, **Fig. 11.12**
epidérmicas, **Fig. 14.19**
- Calcineurina
ativação NFAT, 233-234, **Fig. 6.21**
inibição da ciclosporina A/tacrolimus, 656-657, **Fig. 15.4**
vias de sinalização de células T, **Fig. 6.18**
- Calcio intracelular
como segundo mensageiro, 223, **Fig. 6.4**
vias de sinalização, 233-234, **Fig. 6.17**
- Calmodium
ativação NFAT, 233-234, **Fig. 6.21**
como segundo mensageiro, **Fig. 6.4**
- Calmodulina, vias de sinalização
- Calnexina
associação à molécula do MHC de classe II, 191-192
ligação a cadeia invariante, 191-192
produção do complexo peptídeo:MHC de classe I, 187-188, **Fig. 5.5**
- Calreticulina, produção do complexo peptídeo:MHC de classe I, 188, **Fig. 5.5**
- cAMP, via de sinalização da GPCR, 251-252
- Campath-1H (anticorpos anti-CD52), 659, 665
nos transplantes, 660-661
- Camundongo
organização dos genes do MHC, **Fig. 5.11**
receptores semelhantes ao Toll, 713-714
- Camundongos nocautes, 775-778, **Fig. A.45-A.46**
células-tronco embrionárias, 775, **Fig. A.46**
doenças autoimunes, 626-627, **Fig. 14.32**
enzimas de recombinação V(D)J, 152-153
genes letais recessivos, 777, **Fig. A.47**
proteína quinase dependente de DNA, 152-153
proteínas RAG, 152-153
recombinação homóloga, 775, **Fig. A.45**
sistema da recombinase Cre-lox, 778, **Fig. A.48**
sistema do bacteriófago P1, 777-778, **Fig. A.48**
transferase deoxinucleotidil terminal, 152-153
- Camundongos transgênicos, 774-775, **Fig. A.43**
deleção do gene tecido específico
geração, **Fig. A.44**
humanizados, terapia com anticorpo monoclonal, 660-661
ver também genes/proteínas específicos
- Câncer, *ver* Tumores
- Câncer cervical
antígenos tumorais, **Fig. 15.17**
papiloma vírus humano, 678
- Câncer de mama
antígenos tumorais, **Fig. 15-17**
tratamento
Her-2/neu (c-Erb-2) como alvo, 680-681
Transtuzumab (herceptina), 680-681
- Câncer de ovário
antígenos tumorais, **Fig. 15.17**
síntese do fator de crescimento e transformação-β, 674-675
- Câncer de pâncreas, antígenos tumorais, **Fig. 15.17**
- Candida albicans*, infecções (candidíase), **Fig. 10.16**
- AIDS, 538-539
imunodeficiência, 506
- Captura, ensaio imunoenzimático de captura (ELISA) *ver* Ensaio imunoenzimático (ELISA), captura/sanduiche
- Carboidratos, antígenos, células B-1, **Fig. 2.62**
- Carboxipeptidase, liberação por mastócitos, **Fig. 13.12**
- Carcinoma de células escamosas, antígenos tumorais, **Fig. 15.17**
- CARD, família gênica, 58-59
ver também Proteínas NOD
- CARD15 *ver* Nod2 (CARD15)

- CARD4, sistema imune de mucosa, 475-476, **Fig. 11.19**
- CARMA1, ativação do fator de transcrição NF- κ B, **Fig. 6.22**
- Cascata da proteína quinase ativada por mitógeno, ver MAP quinase, cascata
- Caseína quinase 2 (CK2), ativação da NFAT, 237
- Caspase iniciadora, apoptose, 247
- Caspase-1, dermatite atópica, 575-576
- Caspase-3
ação da granzima, 364-365
ativação, 364-365
- Caspase-8 (FLICE)
como antígeno tumoral, **Fig. 15.17**
sinalização da apoptose, **Fig. 6.31**
- Caspases
apoptose, 247-248, **Fig. 6.31**, **Fig. 6.33**
caspases efetoras, 247
caspases iniciadoras, 247
via de sinalização Fas, **Fig. 6.31**
- Caspases efetoras, apoptose, 247
- Catepsina B, processamento de antígeno, 190-191
- Catepsina D, processamento de antígeno, 190-191
- Catepsina G, liberação pelos mastócitos, **Fig. 13.12**
- Catepsina L
clivagem da cadeia invariável, 192-193
desenvolvimento de células T CD4, 294-295
epitélio cortical tímico, 294-295
processamento de antígeno, 190-191
- Catepsina S
clivagem da cadeia invariável, 192-193
processamento de antígeno, 190-191
- Caxumba, vacina viva-atenuada, 693
- Cbl, via dependente de ubiquitina, 226-227, **Fig. 6.8**
- CC, quiniocinas, 83-86
características, **Fig. 2.46**
ligação aos eosinófilos, 568
ver também tipos específicos
- CCL1, sistema imune de mucosa, **Fig. 11.19**
- CCL11 (eotaxina), 568
infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
- CCL15, características, **Fig. 2.46**
- CCL17 (TARC)
expressão no endotélio vascular, **Fig. 10.10**
ligação ao CCR4, 431-433, **Fig. 10.10**
- CCL18 (DC-CK)
características, **Fig. 2.46**
células dendríticas, 334-335, **Fig. 8.11**
- CCL19 (MIP-3 β), 421-422, **Fig. 7.38**
alojamento dos linfócitos T, 328
linfonodos, 302-303
aprisionamento de células B virgens, 384
células dendríticas interdigitantes, 302-303
circulação dos linfócitos MALT, 464-465
desenvolvimento dos tecidos linfoides, **Fig. 7.38**
ligação ao CCR7, 436
- CCL2 (MCP-1), 88, **Fig. 2.26**
ação
macrófagos, **Fig. 8.43**
monócitos, 557-559
características, **Fig. 2.46**
células TH1, 370-371
células TH2, 569
infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
maturação de células dendríticas, 334-335
- rejeição crônica de enxertos, 642
sistema imune de mucosa, 476, **Fig. 11.19**
- CCL20 (MIP-3 β)
células dendríticas associadas ao GALT, 463
sistema imune de mucosa, 476, **Fig. 11.19**
- CCL21 (quimiocina do tecido linfóide secundário:SLC), 421-422, **Fig. 7.38**
alojamento dos linfócitos T, 302-303, 327-328
aprisionamento de células B virgens, 384
células dendríticas interdigitantes, 302-303
células T virgens, **Fig. 8.8**
alojamento, 328
circulação dos linfócitos MALT, 464-465
desenvolvimento dos tecidos linfoides, **Fig. 7.38**
extravasamento/diapêdese dos linfócitos, **Fig. 8.4**
ligação ao CCR7, 436
- CCL24, 568
- CCL25 (TECK), circulação dos linfócitos MALT, 465-466, **Fig. 11.12**
- CCL26, 568
- CCL27 (CTAK)
CCR10, ligação, **Fig. 10.10**
CCR10 (GPR-2), ligação, 432-433
expressão em queratinócitos, 432-433, **Fig. 10.10**
- CCL28 (quimiocina epitelial de mucosa:MEC)
CCR10 (GPR-2), ligação, 465-466
circulação dos linfócitos MALT, 465-466, **Fig. 11.12**
- CCL3 (MIP-1 α)
balanço de células T_H1/T_H2, 425-427
características, **Fig. 2.46**
infecção pelo HIV, 536-537
mastócitos, **Fig. 13.12**
sistema imune de mucosas, 476
- CCL4 (MIP-1 β)
balanço de células T_H1/T_H2, 425-427
características, **Fig. 2.46**
infecção pelo HIV, 536-537
sistema imune de mucosas, 476
- CCL5 (RANTES), 83-86
balanço de células TH1/TH2, 425-427
características, **Fig. 2.46**
células endoteliais, 441
infecção pelo HIV, 536-537, **Fig. 12.22**
ligação a eosinófilos, 568
rejeição crônica de enxertos, 642
sistema imune de mucosas, 476
- CCL7 (MCP-3)
eosinófilos, 568
infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
monócitos, 557-559
- CCR1, células dendríticas, **Fig. 8.14**
- CCR10 (GPR-2)
ativação de células B, 467-468
circulação de linfócitos MALT, **Fig. 11.12**
ligação ao CCL27 (CTAK), 341-342, **Fig. 10.10**
ligantes, 465-466
- CCR2
células dendríticas, **Fig. 8.14**
infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
- CCR3 (receptor de eotaxina)
asma alérgica, 573
bloqueio, no tratamento de alergia, 580-581
eosinófilos, 568
expressão nas células do epitélio pulmonar, 573
- CCR4
células T de mucosa, 465-466
expressão de células T direcionadas à epiderme, 431-433, **Fig. 10.10**
ligação ao CCL17, 431-433, **Fig. 10.10**
- CCR5
células dendríticas, **Fig. 8.14**
expressão, 529, **Fig. 10.22**, **Fig. 10.25**
infecção pelo HIV, 529-530, **Fig. 12.22**
alelos mutantes, 530
deficiência, 530-532
- CCR6
células dendríticas, **Fig. 8.14**
sistema imune de mucosa, 476
- CCR7
alojamento dos linfócitos T, 327, 328
para os linfonodos, 302-303
células B
direcionamento, 384, 435-436
expressão, 303-304
células de memória central, 447-448
células dendríticas convencionais, **Fig. 8.11**
circulação de linfócitos MALT, 464-465, **Fig. 11.11**
ligação ao CCL19, 436
ligação ao CCL21 (quimiocina de tecido linfóide secundário:SLC), 436
- CCR9
ativação das células B, 467-468
células T de mucosa, 470
circulação de linfócitos MALT, 465-466, **Fig. 11.11-11.12**
linfócitos intraepiteliais, 471
- CD1, 211-213
células B das zonas marginais, 306-307
classificação, 211-212
expressão, 211-212
reconhecimento de Células T NK, 428-429
- CD-10, desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
- CD102 ver Molécula de adesão intracelular-2 (ICAM-2:CD102)
- CD106 ver Molécula de adesão intracelular-3 (ICAM-3:CD50)
- CD117 ver Kit (c-kit:CD117)
- CD11b:CD18, (integrina $\alpha_M\beta_2$:Mac-1)
interação com os leucócitos, **Fig. 8.7**
macrófagos, 330-331
- CD11c:CD18 ver CR4 (p150 95:CD11c/CD18)
- CD122, expressão
células T de memória, **Fig. 10.22**
células T efetoras, **Fig. 10.22**
células T virgens, **Fig. 10.22**
- CD127, expressão
células T de memória, **Fig. 10.22**
células T efetoras, **Fig. 10.22**
células T virgens, **Fig. 10.22**
- CD135, desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
- CD14 (receptor de lipossacarídeo)
ligação ao receptor semelhante ao Toll-4, 57-58
ligação ao TLR-4, 57-58, 250, **Fig. 2.19**, **Fig. 6.35**
macrófagos, 48, **Fig. 2.8**
- CD154 ver CD40, ligante (CD40L:CD154)
- CD16 ver Fc γ RIII
- CD178 ver Fas, ligante (CD178)
- CD19
complexo correceptor de células B, 380, **Fig. 6.25**
desenvolvimento de células B, **Fig. 7.6**, **Fig. 7.45**

- CD19:CD21:CD81 *ver* Complexo correceptor de células B (CD19:CD21:CD81)
- CD2 (LFA-2), 87
- células T CD4 armadas, **Fig. 8.26**
 - células T citotóxicas maduras, 337-338
 - desenvolvimento de células T, 277, **Fig. 7.20, Fig. 7.25, Fig. 7.46, Fig. 8.17**
 - interações com leucócitos, **Fig. 8.7**
 - interações com proteínas associadas ao SLAM, 521
 - ligação ao LFA-1, 355
- CD20, desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
- CD206 (receptor de manose), transmissão do HIV, 529
- CD207 (langerina), transmissão do HIV, 529
- CD209 *ver* DC-SIGN (CD209)
- CD21 (CR2), 73-74, **Fig. 2.26**
- células B da zona marginal, 306-307
 - complexo correceptor de células B, 239, 380
 - ligação à proteína do complemento, 380
 - ligação ao C3b, 239
 - ligação ao vírus Epstein-Barr, 498-499
- CD21/35, 716-717, **Fig. 16.5**
- CD22
- ITIMs, 244, **Fig. 6.29**
 - mutações, 629
- CD23 (Fc ϵ RII), 564-566
- CD24
- desenvolvimento de células B, 7.6
 - desenvolvimento de células T, **Fig. 7.20**
- CD25 *ver* Receptor de interleucina-2 (CD25)
- CD27, interações com as células T-APC, 344-345
- CD28
- apresentação do antígeno, 343
 - ativação das células T, 239-241, **Fig. 8.25**
 - apresentação de antígenos, **Fig. 2.23**
 - recrutamento da quinase serina/treonina Akt, 241-243
 - recrutamento de Grb2, 242-243
 - via de sinalização da quinase Ras-MAP, 242-243
 - ligação à molécula B7 *ver* B7, moléculas (CD80/CD86)
 - síntese de IL-2, 343-344
- CD3, **Fig. 6.10**
- anticorpos *ver* Anticorpos anti-CD3
 - CDRs, adição/subtração de nucleotídeos, 154
 - defeitos de cadeia ϵ , 518
 - defeitos de cadeia γ , 518
 - desenvolvimento de células T, 277, **Fig. 7.20, Fig. 7.24-7.25**
 - estrutura, **Fig. 6.10**
 - expressão do pré-TCR, 285-286
 - TCRs, vias de sinalização, 228-229
- CD30, proliferação de células B, 383
- CD31 (PECAM)
- ação nas células NK, **Fig. 2.12, Fig. 2.26**
 - extravasamento, 90-91
 - extravasamento de leucócitos, **Fig. 2.49**
- CD34
- células T
 - alojamento, **Fig. 8.5**
 - células T virgens, **Fig. 8.8**
 - desenvolvimento, **Fig. 7.46** - desenvolvimento das células B, **Fig. 7.45**
 - expressão nas células endoteliais, 422-423
 - vênulas endoteliais altas, 325
- CD37 (4-1BB), 383
- CD38, desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
- CD4, 31, 133-139
- desenvolvimento de células T, 277-278, **Fig. 7.19-7.21, Fig. 7.24, Fig. 7.46**
 - ativação de células T virgens, **Fig. 8.18**
 - vias de sinalização, 133-134, **Fig. 6.12, Fig. 6.18**
 - estrutura, 133-135, **Fig. 3.24**
 - formação de homodímero, 133-134
 - ligação à gp120, 529
 - ligação ao MHC de classe II, 133-135, **Fig. 3.25**
 - ligação Lck, 134-135
 - TCRs, vias de sinalização, 231
- CD4, células T, 31
- apresentação de antígeno, **Fig. 1.33**
 - complexos peptídeo:MHC de classe II, 33-34, 181-183, 322, **Fig. 1.31, Fig. 1.33**
 - patógenos extracelulares, **Fig. 5.2**
 - patógenos intravasculares, **Fig. 5.2**
 - sensibilidade, 229-230
- ativação, **Fig. 2.22**
- células dendríticas, 433-434
- autoimunidade, 621-622
- artrite reumatoide, 623
 - esclerose múltipla, 621-622
- células CD8 de memória, 449-450, **Fig. 10.26**
- desenvolvimento, 290-295, 348-351, **Fig. 7.19**
- catepsina-L, 294-295
- diferenciação, 423-427
- citocinas, 423-427
 - resposta à infecção, **Fig. 10.5**
- distribuição no sangue periférico, **Fig. A.25**
- doença celíaca, 576-577, **Fig. 13.22**
- ensaios, 766-768
- funções efetoras, 181-182, **Fig. 8.27**
- ativação de células B *ver* Células B, ativação
 - ativação de células dendríticas, 433-434
 - ativação de células T citotóxicas, 350, **Fig. 8.28**
 - ativação de macrófagos, 137-138
 - desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
 - hipersensibilidade de contato, 585
 - moléculas, **Fig. 8.26, Fig. 8.33**
 - regulação de subpopulações, 428-429
 - respostas de células T CD8, 433-436, **Fig. 10.13**
 - supressão de tumor, 678-679
- infecção pelo HIV, 527-528, 535-537, **Fig. 12.23**
- moléculas de superfície celular, **Fig. 8.26**
- expressão do CCR5, 529
 - ligante Fas (CD178), 363
- produção de citocinas, **Fig. 8.34**
- IL-2, 357-358
 - IL-4, 357-358
 - interferon- γ , 357-358
 - quantificação, 771-772
- sistema imune de mucosa, 471
- tecido linfóide associado ao intestino, 364, **Fig. 11.10**
- ver também* Células T auxiliares; Células T_H1; Células T_H2
- CD4 CD25, células T
- autotolerância, 606
 - desenvolvimento, 606
 - diabetes melito tipo 1
- encefalite autoimune experimental, 606
- lúpus eritematoso sistêmico, 606
- mecanismos de ação, 606
- rejeição de enxerto, 606, 661
- doença enxerto *versus* hospedeiro, 606
- ver também* células T reguladoras (T_{reg})
- CD40
- ativação de células B, 381-383, **Fig. 9.2-9.3**
 - infecções virais, **Fig. 9.4**
 - ativação de macrófagos, 368, **Fig. 8.41-8.42**
 - células dendríticas convencionais, 367
 - desenvolvimento de células B, 381-383, **Fig. 7.45**
 - interações células B-células T auxiliares, **Fig. 9.6**
 - ligação ao CD40L, ativação de macrófagos, 367
 - sinalização, 360-361
 - células CD8 de memória, 449
- CD40, ligante (CD40L:CD154)
- ativação das células B, **Fig. 9.2-9.3**
 - infecções virais, **Fig. 9.4**
 - ativação de macrófagos, **Fig. 8.41**
 - células dendríticas convencionais, 336-337
 - células T_H1, 368, 383
 - ativação de macrófagos, 367
 - deficiência, troca de isotipo, 390-392
 - desenvolvimento de células plasmáticas, 386-387
 - função efetora de células T, 360-361
 - interações células B-células T auxiliares, **Fig. 9.6**
 - ligação ao CD40, ativação de macrófagos, 367
 - morte de bactérias intracelulares, **Fig. 8.43**
 - mutações, síndrome da hiper IgM ligada ao X, 511
 - troca de isotipo, 390-392
- CD40RO, desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
- CD43 (leucosialina), desenvolvimento de células B, **Fig. 7.6**
- CD44
- células T CD4 armadas, **Fig. 8.26**
 - desenvolvimento de células T, 278-280, **Fig. 7.20, Fig. 7.46**
 - expressão
 - células T de memória, 445-446, **Fig. 10.22**
 - células T efetoras, **Fig. 10.22**
 - células T virgens, **Fig. 10.22**
- CD45 (antígeno leucocitário comum:LCA)
- células T CD4 de memória, 445-446
 - vias de sinalização das células T, **Fig. 6.18**
 - vias de sinalização de citocinas, 247
- CD45R (B220), **Fig. 7.6, Fig. 7.10, Fig. 7.45**
- CD45RA
- desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46, Fig. 10.9**
 - células T CD4 armadas, **Fig. 8.26**
 - expressão
 - células T de memória, **Fig. 10.22**
 - células T efetoras, **Fig. 10.22**
 - células T virgens, **Fig. 10.22**
- CD45RO, expressão
- células T de memória, **Fig. 10.22, Fig. 10.25**
 - células T efetoras, 431, **Fig. 8.26, Fig. 10.9, Fig. 10.22**
 - células T virgens, **Fig. 10.22**
- CD5
- células B, *ver* Células B B-1 (células B CD5)
 - desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
- CD50, *ver* Molécula de adesão intracelular-3 (ICAM-3:CD50)

- CD52P *ver* Selectina-P (CD62P)
- CD54 *ver* Molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1:CD54)
- CD58 (LFA-3), 87
ativação de células T virgens, **Fig. 8.17-8.18**
células dendríticas convencionais, **Fig. 8.11**
interações com leucócitos, **Fig. 8.7**
- CD59 (protectina), 80
deficiência, 79, 81, 476
funções, **Fig. 2.42**
regulação do complemento, **Fig. 2.43**
- CD62E *ver* Selectina-E (CD62E)
- CD62L *ver* Selectina-L (CD62L)
- CD62P *ver* Selectina-P (CD62P)
- CD64 (FcγRI), **Fig. 9.30**
- CD66, organização genômica, **Fig. 2.57**
- CD69, expressão
células T de memória, 445, **Fig. 10.22**
células T efectoras, **Fig. 10.22**
células T virgens, **Fig. 10.22**
desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
- CD70, interações com células T APC, 344-345
- CD8, 31, 133-139
cadeias α, formação do homodímero, 134-135
desenvolvimento de células T, 277-278, **Fig. 7.19-7.21**, **Fig. 7.24**, **Fig. 7.46**
estrutura, 134-135, **Fig. 3.24**
ligação ao Lck, 135-136
ligação ao MHC de classe I, 133-135, **Fig. 3.25-3.26**
linfócitos intraepiteliais, 471
TCRs, vias de sinalização, 231
- CD8, células T, 31
apresentação de antígeno
complexos peptídeo:MHC de classe I, 181-182, 209, 322
patógenos citosólicos, **Fig. 5.2**
sensibilidade, 229-230
- ativação, 350
efeito do “espectador”, 434-436
IL-2, 350
infecção pelo HIV, 527-528
na ausência de células T CD4, 433-436
- autoimunidade, 621-622
- desenvolvimento, 290-295, 348-349, **Fig. 7.19**
- distribuição no sangue periférico, **Fig. A.25**
- funções efectoras, 181-182, **Fig. 8.21**, **Fig. 8.27**
ativação de células B, *ver* Células B, ativação
balanço TH1/TH2, 425-426
regulação da autotolerância, 606-608
supressão de tumor, 678-679
- hipersensibilidade de contato, 585-586
- Listeria monocytogenes*, 434-435
- moléculas efectoras, **Fig. 8.33**
- produção de citocinas, **Fig. 8.34**
interferon-γ, 199, 357-358, 368
- reações de hipersensibilidade *ver* Reações de hipersensibilidade, tipo IV
- tecido linfóide associado ao intestino, 364, **Fig. 11.10**
ver também Células T citotóxicas
- CD8⁺ CD28⁺, células T, 645
- CD80 *ver* Moléculas B7 (CD80/CD86)
- CD81 (TAPA-1), complexo correceptor de células B, 380, **Fig. 6.25**
- CD86 *ver* Moléculas B7 (CD80/CD86)
- CD94
células NK, 97-99
organização genômica, **Fig. 2.57**
- CD95 *ver* Fas (CD95)
- Cdc42, vias de sinalização, 224
- Célula dendrítica plasmacitoide *ver* Células dendríticas
- Células apresentadoras de antígeno (APCs), **Fig. 1.22**
ativação, 12, **Fig. 8.9**
infecção, 422-424
lipopolissacarídeo bacteriano, 12
moléculas coestimuladoras, 12
características, **Fig. 8.16**
expressão do MHC, **Fig. 3.27**
de classe II, 190-192
mediado por seleção negativa, **Fig. 7.35**
órgãos linfóides periféricos, **Fig. 8.10**
sinais coestimuladores/ligantes, **Fig. 8.19**
ver também tipos específicos de células
- Células apresentadoras de antígenos (APC), interações com as células T, **Fig. 2.23**
adesão temporária, **Fig. 8.18**
ativação, 422-424, **Fig. 8.2**
células B, 337-339
células dendríticas, 329-337
interação inicial, 341-343
macrófagos, 336-338
seleção negativa, 296-298
sinais coestimuladores
4-1BB, 345
CD27, 344-345
CD70, 344-345
coestimulador induzível, 344
CTLA-4, 344
ICAM-3, 341-343
LFA-1, 341-343
LICOS, 327, 344
ligação B7-CD28, 342-343
ver também moléculas específicas
- tecidos linfóides periféricos *ver* Tecidos linfóides periféricos (secundários); *tecidos específicos*
- Células auxiliares foliculares, CXCR5, 448
- Células B, ativação, 23, 379-398, **Fig. 1.11**, **Fig. 9.1**
antígenos timo-dependentes, 379-380
antígenos timo-independentes, **Fig. 9.16**
BCRs, 379-380
CCR10, 467-468
CCR9, 467-468
células T auxiliares, 380-382, **Fig. 9.1-9.2**
antígenos microbianos vs., 380-381
células T_H1, **Fig. 8.27**
células T_H2, 32-33, 435-436, **Fig. 9.3**
encontradas nos tecidos linfóides, **Fig. 9.7**
infecções, **Fig. 10.14**
infecções virais, **Fig. 9.4**
moléculas efectoras, **Fig. 9.6**
polissacarídeos bacterianos, 395-396
produção de anticorpos, 137-138
reconhecimento do antígeno ligado, **Fig. 9.4**
reconhecimento ligado, 380-381
complexo peptídeo:moléculas do MHC de classe I, 379-380
especificidade do antígeno, 380-382
- expressão do CD40, 381-383
formação nos centros germinais, 386-389
hipermutação somática, 388-391
integrina α4β7, 467-468
ligação do antígeno, **Fig. 9.2**
ligante CD40 (CD154)
policlinal, **Fig. 9.16**
por células T ativadas, 32-33, **Fig. 1.21**
sinais inibidores, **Fig. 6.29**
sinais necessários, **Fig. 1.21**, **Fig. 9.2**
troca de isotipo *ver* Troca de isotipo vacinas, **Fig. 9.5**
- Células B, desenvolvimento, 258-274, **Fig. 7.45**, **Fig. 9.9**
anergia, 269-270, 272-273, 303-304, **Fig. 7.12**
bloqueio da transdução de sinais, 272-273
migração para os órgãos linfóides periféricos, 272-273
- autorreativas
deleção clonal, 270-271, **Fig. 7.12**
destino, 270-271, **Fig. 7.12**
editoração do receptor, **Fig. 7.13**
ligação cruzada do BCR, 272-273
- autorreativas, 268-273
apoptose, **Fig. 7.12**
deleção clonal, 270-271, **Fig. 7.12**
desenvolvimento da tolerância central, 268-269
editoramento do receptor, 270-271, **Fig. 7.12**
expressão do receptor de células B, 269-271
morte/inativação, **Fig. 7.12**
- Btk, 266, **Fig. 7.10**, **Fig. 12.9**
mutações, 508-509, **Fig. 12.9**
- células B imaturas, 267
expressão de proteínas, **Fig. 7.10**
- células pré-B, **Fig. 7.6**, **Fig. 7.45**
expressão de genes de Ig, 261-262, **Fig. 7.7**
expressão de proteínas, **Fig. 7.10**
grandes, 261-262, **Fig. 7.6**, **Fig. 7.10**
leucemias, 309-311
linfopoiese, **Fig. 7.2**
pequenas, 261-262, **Fig. 7.6**, **Fig. 7.10**
proliferação, **Fig. 7.7**
rearranjos de genes de Ig, 261-263, 266-267, **Fig. 7.10-7.11**
- células pró-B, 260-261, **Fig. 7.4**, **Fig. 7.6**
expressão de cadeias de imunoglobulinas, **Fig. 7.7**
expressão de proteínas, **Fig. 7.10**
precoces, 261-262, **Fig. 7.6**, **Fig. 7.10**
tardias, 261-262, **Fig. 7.6**, **Fig. 7.10**
- citocinas/quimiocinas
CXCL12 (fator de crescimento derivado de células estromais: SDF-1), 260-261
CXCL13, 393-394
CXCL4, 393-394
CXCL5, 393-394
fator de células-tronco, 260-261
linfopoietina derivada do estroma tímico, 260-261
- deficiências, 506
deleção clonal, 270-271, **Fig. 7.12**
deleção de células autorreativas
desenvolvimento de células T vs., 257-258
diferenciação, **Fig. 9.9**

- editoração do receptor, 270-273, **Fig. 7.12**
 células B autorreativas, **Fig. 7.13**
 expressão dos genes *RAG*, 266, 270-273
 locus de cadeia pesada, 271
 endóstio, 260-261
 estágios celulares, **Fig. 7.1-7.2, Fig. 7.6**
 célula B imatura, **Fig. 7.6, Fig. 7.45**
 célula pré-B grande, 261-262
 célula pró-B precoce, 261-262, **Fig. 7.45**
 célula pró-B tardia, 261-262, **Fig. 7.45**
 células B de memória, **Fig. 7.45**
 células estromais, 259-260
 células pré-B pequenas, 261-262
 células tronco, **Fig. 7.6, Fig. 7.45**
 linfoblastos, **Fig. 7.45**
 plasmoblastos, **Fig. 7.45**
 precursores, **Fig. 7.1**
 progenitores, **Fig. 7.4**
 exclusão alélica, 259-260, **Fig. 7.8**
 exclusão isotípica, 267-269
 expressão de imunoglobulinas
 cadeia leve, **Fig. 7.45**
 cadeia pesada, **Fig. 7.45**
 rearranjo gênico *ver* Rearranjo gênico, imuno-
 globulinas
 recombinase V(D)J, 261-263
 FACS, análise, 754-755
 fatores de transcrição, **Fig. 7.10**
 Ikaros, **Fig. 7.4**
 Ig α (CD79 α), 264-265, **Fig. 6.9, Fig. 7.7, Fig. 7.10**
 regulação gênica
 Ig β (CD79 β), 264-265, **Fig. 7.7, Fig. 7.10**
 ativação Syk, **Fig. 6.24**
 BCR, **Fig. 6.9**
 ignorância, 303-304
 autoimunidade, 602
 medula óssea, 255-261, **Fig. 7.3**
 origem, **Fig. 1.7**
 moléculas de superfície celular, **Fig. 7.6, Fig. 7.10, Fig. 7.45**
 BLIMP-1 (proteína de maturação induzida por
 linfócito B-1), 393
 CD45R (B220), **Fig. 7.10**
 IL-7, receptor, 259-261, **Fig. 7.4**
 integrina $\alpha 4:\beta 1$, 393-394
ver também Imunoglobulinas
 pré-BCR, 261-262, 264-266, **Fig. 7.7**
 $\lambda 5$, 264, 265, **Fig. 7.10**
 proteínas substitutas, 259-260
 RAG, proteínas, 261-263, 266, **Fig. 7.10**
 regulação, 18, **Fig. 7.10**
 seleção, **Fig. 9.11**
 seleção negativa, **Fig. 7.1**
 ligação cruzada do BCR, 272-273
 transferência deoxinucleotídeo terminal, 262-263,
Fig. 7.10
ver também Linfopoiese
 Células B de memórias, 393-394
 afinidade vs. estímulo secundário, 442-443
 células B virgens vs., 442-443
 desenvolvimento, 305-306, 379-380, 393-394,
Fig. 7.1, Fig. 9.3, Fig. 9.9, Fig. 9.11
 desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
 diferenciação clonal, 442
 distribuição, 442-443
 hipermutação somática, 442-444
 maturação da atividade, 442-443
 mudança de isotipo, 442
 recirculação nos tecidos linfoides, 442
 resposta de anticorpo, **Fig. 10.18**
ver também Memória
 Células B imaturas, **Fig. 7.6, Fig. 7.45**
 destino das autorreativas, 269-271, **Fig. 7.12**
 expressão de cadeias de imunoglobulinas, **Fig. 7.11**
 sobrevivência na periferia, **Fig. 7.39**
 Células β pancreáticas, diabetes melito tipo 1, **Fig. 14.19**
 Células B virgens (maduras), **Fig. 7.6**
 aprisionamento, 384-386
 células B de memória, 442-443
 expressão das cadeias de imunoglobulinas, 390-391
 IgD, 160, 162-163, 390-391
 IgM, 160, 162-163, 390-391
 tecidos linfoides periféricos, 384-386
 tecidos linfoides secundários, 384-386
 Células de memória, 9, 26-27
 auxiliar, **Fig. 10.25**
 características, 440-441
 central, 447-448, **Fig. 10.25**
 efetoras *ver* células de memória efetoras
 inibição por retroalimentação, 450
 produção, 439
ver também Células de memória específicas
 Células de memória central, 447-448, **Fig. 10.25**
 CCR7, 447-448
 células de memória efetoras vs., 447-448
 Células de Paneth, barreira contra infecções, 47
 Células dendríticas, 7, 329-337, **Fig. 1.4**
 apresentação cruzada, 331-333
 apresentação de antígenos, 7, 23, **Fig. 1.22, Fig. 8.16**
 antígenos fúngicos, 333-334
 antígenos parasitários, 333-334
 aprisionamento nos órgãos linfoides, 19-21
 interação com as células T, 329-337
 MHC de classe II, 191-192
 para células NK, **Fig. 10.5**
 ativação, 12, 422-424
 células T CD4, 433-434
 ativação de células T, 421-423, **Fig. 1.7**
 ativação de células T citotóxicas, 350
 captura do antígeno, 331-333, **Fig. 8.9, Fig. 8.12**
 DNA bacteriano, 335-336
 fagocitose mediada pelo receptor, 331-332,
Fig. 8.12
 infecções virais, 331-332, 335-336, **Fig. 8.12**
 macropinocitose, 331-333, **Fig. 8.12**
 convencional, 330, 336-337, **Fig. 8.11, Fig. 8.14**
 CCL18, **Fig. 8.11**
 CCR7, **Fig. 8.11**
 CD40, 336-337
 CD40, ligante (CD40L:CD154), 336-337
 CD58 (LFA-3), **Fig. 8.11**
 DC-SIGN (CD209), **Fig. 8.11**
 ICAM-1, **Fig. 8.11**
 ICAM-2, **Fig. 8.11**
 LFA-1, **Fig. 8.11**
 MHC de classe I, **Fig. 8.11**
 MHC de classe II, **Fig. 8.11**
 definição, 323-324
 desenvolvimento, **Fig. 7.2, Fig. 8.14**
 CC21, 334-335
 progenitores, **Fig. 1.3**
ver também Células apresentadoras de anti-
 genos (APCs)
 desenvolvimento de células T_H2, 557
 distribuição, 330-332
 efeitos adjuvantes, 691, **Fig. 15.33**
 folicular *ver* Células dendríticas foliculares (FDCs)
 funções, **Fig. 1.4**
 imaturas, **Fig. 1.3**
 receptores de antígenos, **Fig. 1.9**
 infecções virais, 335-336
 macropinocitose, 7
 moléculas de adesão/superfície celular, 330-331,
Fig. 8.11, Fig. 8.14
 B7, 334-335
 CCR1, **Fig. 8.14**
 CCR2, **Fig. 8.14**
 CCR5, **Fig. 8.14**
 CCR6, **Fig. 8.14**
 CD11c:CD18 (receptor do complemento 4),
 330-331
 CD8, 187
 CXCR1, **Fig. 8.14**
 CXCR2, **Fig. 8.14**
 DC-SIGN, 334-335, 341-342
 expressão do MHC, 137-138, 334-335, **Fig. 3.27**
 receptores Fc, 408, **Fig. 9.30**
 receptores semelhantes ao Toll, 329, 336-337
 morfologia, **Fig. 8.9**
 plasmacitoides, 95-96, 330-331, 335-337, **Fig. 8.11**
 BDCA-2, 336-337, **Fig. 8.11**
 citocinas pró-inflamatórias, 335-337
 CXCR3, 335-336, **Fig. 8.11**
 IL-12, 336-337
 interferon- α , **Fig. 8.11**
 interferon- β , **Fig. 8.11**
 interferons, tipo 1, 335-337
Listeria monocytogenes, 336-337
 MHC de classe II, **Fig. 8.11**
 receptor semelhante ao Toll 7, 336-337, **Fig. 8.11**
 receptor semelhante ao Toll 9, 336-337, **Fig. 8.11**
 receptores semelhantes ao Toll, 336-337
 Siglec-H, 336-337
 processamento de antígenos, 7, 181-182
 produção de citocinas, 12, **Fig. 2.21**
 IL-10, 427
 IL-12, 427
 interferon- α , 335-336
 interferon- γ , 335-336
 sinalização pelos receptores semelhantes ao Toll,
 333-336
 Licenciamento, 334-335
 Lipopolissacarídeos, 333-335
 TLR-1, 334-335
 TLR-7, 334-335

- síntese de quimiocinas
CCL18 (DC-CK), 334-335
CCR5, 529
- sistema imune de mucosas *ver* Sistema imune de mucosas
- tecido linfóide associado ao intestino, 364, **Fig. 11.10**
CCL20, quimiocina (MIP-3 α), 463
CCL9 (MIP-1 γ), 463
epitélio, **Fig. 11.10**
lâmina própria, 364, 463-464, **Fig. 11.9-11.10**
placas de Peyer, 463
ver também Sistema imune de mucosas
- tecidos linfóides periféricos, 299-300, **Fig. 8.9-8.10**
alojamento, 421-422
baço, **Fig. 1.19**
circulação, **Fig. 8.9**
timo, 275-276
- transporte, infecção pelo HIV, 529-530, **Fig. 12.21**
ver também tipos específicos
- Células dendríticas foliculares (FDCs), 299-301
baço, 299-301
centros germinais, 386-387, 393, **Fig. 9.10, Fig. 10.14**
citocinas necessárias, **Fig. 7.37**
desenvolvimento, TNF- α , 301-302
expressão do CXCL13, 302-303
ligação aos complexos imunes, 300-301, 435-436, **Fig. 9.14-9.15**
quimiocinas necessárias, **Fig. 7.38**
receptores do complemento, **Fig. 2.37**
reservatórios do HIV, 535-536
- Células dendríticas interdigitantes, 300-303
- Células dendríticas intratímicas, timo, 275-276
- Células dendríticas plasmacitoides, 338, **Fig. 8.11**
- Células efectoras de memória, **Fig. 10.25**
células de memória central *vs.*, 447-448
expressão da intergrina β , 447-448
secreção de citocinas, 447-448
- Células endoteliais
adesão de leucócitos, 50-51, 88, **Fig. 2.56**
ativação, 88
definição, 422-423
por anafilatoxinas, 74-75, **Fig. 2.39**
selectina-E (CD62E), 422-423
selectina-P (CD62P), 422-423
expressão da ICAM-1, 422-423
propriedades de adesão, efeito das citocinas, **Fig. 1.8**
receptores do complemento, **Fig. 2.37**
TNF- α , efeitos, 431
- Células epiteliais
renovação, infecções helmínticas intestinais, 485-486, **Fig. 11.27**
sistema imune de mucosa, 475-476, **Fig. 11.19**
- Células epiteliais pulmonares, receptores de eotaxina (CCR3)
expressão, 573
- Células estromais
desenvolvimento de células B, 259-260, **Fig. 9.9**
linfopoiese, 259-260
- Células inflamatórias, **Fig. 1.8**
ver também Macrófagos; Neutrófilos
- Células micropregueadas (M), 21-22, 300-301, 462-463, **Fig. 1.20, Fig. 11.6**
captura do antígeno, 462-463, **Fig. 11.8**
como alvo de vacina, 698
desenvolvimento, 301-302
membrana basal celular, 462-463
via de infecção, 476, **Fig. 11.20-11.21**
- Células mielóides, 5-8, **Fig. 1.4**
ver também células específicas
- Células multifenestradas *ver* Células micropregueadas (M)
- Células NK (matadoras naturais), 8, **Fig. 1.3, Fig. 1.5**
ativação
apresentação de antígeno pelas células dendríticas, **Fig. 10.5**
isotipos, **Fig. 9.19**
receptores Fc, 409-410
definição, 81-82
desenvolvimento, **Fig. 7.2**
distribuição no sangue periférico, **Fig. A.25**
funções efectoras, citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo, **Fig. 9.34**
imunidade tumoral, **Fig. 15.16**
infecções helmínticas intestinais, 485
inibição, **Fig. 6.29**
HLA-F, 211-212
HLA-G, 211-212
ITIMs, 244
liberação dos grânulos, **Fig. 1.5**
patógenos intracelulares, 41
proteínas de superfície, 97-100
ver também tipos específicos
receptores, 97-101, **Fig. 2.59**
ativadores *ver* Receptores ativadores de morte (KARs)
inibidores *ver* Receptores inibidores de morte (KIR)
NKG2D, 99-101
receptores de citotoxicidade natural, 99-101
usando ITAMs, **Fig. 6.27**
ver também receptores específicos
receptores Fc, 408-412, **Fig. 9.30**
Fc γ RIII (CD16), 411-412
ITAMs, 239-240
reconhecimento das moléculas MIC, 209
regulação, 97-99
resposta imune precoce, 95-97, **Fig. 2.55**
resposta imune primária, **Fig. 2.55**
síntese de citocinas, interferon- γ , 199
- Células plasmáticas, **9, Fig. 1.3**
circulação, **Fig. 9.9**
definição, 111, 377
desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
produção de anticorpos, **Fig. 10.5**
- Células pré-B
agregação, **Fig. 6.11, Fig. 6.24**
ativação de células B, 379-380
editoração, 270-271, **Fig. 7.12**
especificidade, 305-307
estrutura, **Fig. 6.9**
anticorpos *vs.*, 111-112
forma secretada *ver* Anticorpos
geração da diversidade, 16-17, 262-263
ligação cruzada, 229-230, **Fig. 6.11, Fig. 6.24**
antígenos timo-independentes tipo 2, 395-396
desenvolvimento de células B, 272-273, **Fig. 9.11**
- produção, 143-174
TCRs *vs.*, 16-18, **Fig. 3.14**
ver também Antígenos; Receptores de antígenos; Imunoglobulinas, ligada a membrana (mIg)
- Células pré-NK, linfopoiese, **Fig. 7.2**
- Células pró-B precoces, desenvolvimento, **Fig. 7.45**
- Células pró-B tardias, **Fig. 7.45**
- Células pró-B *ver* Células B, desenvolvimento
- Células produtoras de interferon (IPCs)
definição, 336-337
ver também células específicas
- Células progenitoras multipotentes (MPPs), linfopoiese, 259-260
- Células Reed-Sternberg (RS), 310-311
- Células sanguíneas
autoanticorpos, 615-617
números produzidos diariamente, 18
perda da regulação, 18
ver também tipos de células sanguíneas específicas
- Células semelhantes aos linfócitos, agnatos, 721-722
- Células T, 9
 $\alpha\beta$ *ver* Células T, $\alpha\beta$
alojamento
áreas paracorticais dos linfonodos, 19
baço, 299-300, **Fig. 1.19**
CCL21 (quimiocina de tecido linfóides secundário: SLC), 327
CCR7, 327
distribuição no sangue periférico, **Fig. A.25**
linfonodos, 302-303
pele, **Fig. 10.10**
reações alérgicas, 564-566
tecidos linfóides periféricos, 384-386, **Fig. 1.7**
alorreatividade, **Fig. 5.21**
anergia, **Fig. 8.23**
atenuador de linfócitos T e B, 243-244
ativação, 23, **Fig. 1.11, Fig. 2.23, Fig. 6.12**
apresentação do antígeno, 229-230, 329, 342-343
CD45 RA, **Fig. 10.9**
CD45 RO, **Fig. 10.9**
células dendríticas, **Fig. 1.21**
efeito da rapamicina, 658-659
expressão do CCR4, 529
ICAM-1, **Fig. 10.9**
LFA1, **Fig. 10.9**
mecanismos de ação, **Fig. 8.25**
moléculas de adesão intracelular, 326-327
necessidades, **Fig. 8.25**
papel dos correceptores, **Fig. 6.12**
regulação negativa do receptor de esfingosina 1-fosfato, 328-329
selectina-L, **Fig. 10.9**
sinais inibidores, **Fig. 6.29**
sinais necessários, **Fig. 1.21**
VCAM-1, **Fig. 10.9**
VLA-4, **Fig. 10.9**
auxiliares *ver* Células T auxiliares; Células T_H1; Células TH2
CD4 *ver* Células T CD4
citotóxicas (CD8) *ver* Células T citotóxicas
clones, 756-758
correceptores, 34-35
ver também CD4; CD8

- depleção
in vivo, 773-774
 transplante de medula óssea, 662
- desenvolvimento *ver* Células T, desenvolvimento nas doenças
- artrite reumatoide, 615, 623
- autoimunidade *ver* Doenças autoimunes, etiologia/patogênese
- diabetes melito tipo 1, 610, 615, 621-622, **Fig. 14.16**
- doenças de imunodeficiência, 510-511, 514-517
- esclerose múltipla, 621-622, **Fig. 14.16**
- lúpus eritematoso sistêmico, 615, 621-622, **Fig. 14.16**
- miastenia gravis*, **Fig. 14.16**
- efeitos da ciclosporina A/tacrolimus, **Fig. 15.3**
- especificidade do antígeno, **Fig. 1.11**
- expressão do antígeno linfocitário cutâneo, 431-433, **Fig. 10.10**
- expressão do MHC, **Fig. 3.27**
- funções efectoras, 29-33, **Fig. 1.27**
- ativação de células B, 32-33, **Fig. 1.21**
- eliminação de patógenos intracelulares, 29-33, **Fig. 1.27**
- formação, 26, **Fig. 1.23**
- reconhecimento do não-próprio, 205-206
- reconhecimento dos vírus, 27-28
- rejeição de enxerto, 636-637, **Fig. 14.39**
- tolerância, **Fig. 8.23**
- $\gamma:\delta$ *ver* Células T, $\gamma:\delta$
- homeostasia, 307-308
- interação com as células dendríticas, 329-330, 334-336
- isolamento, 756-758, **Fig. A.28**
- linhagem celular Jurkat, 757-758
- ligação aos superantígenos, 206-207, **Fig. 5.22**
- linhagens, 757-758
- memória *ver* Células T de memória
- proliferação, 26, **Fig. 1.23**, **Fig. 8.21**
- efeitos da ciclosporina A/tacrolimus, 657-658
- efeitos da rapamicina, 658-659
- ensaio de liberação de ^{51}Cr , 766, **Fig. A.39**
- quantificação, 771-772
- receptores de antígenos *ver* Receptores de células T (TCRs)
- reconhecimento do antígeno, 125-139
- adesão transitória, **Fig. 8.18**
- apresentação do MHC *ver* MHC (complexo de histocompatibilidade principal); Moléculas do MHC de classe I; Moléculas do MHC de classe II
- efeitos do polimorfismo do MHC, **Fig. 5.18**
- moléculas B7, 342-343
- ver também* Restrição ao MHC; Receptores de células T (TCRs)
- reconstituição, transplante de medula óssea, 290-291
- respostas dos antígenos TI, **Fig. 9.17**
- secreção de citocinas, 34-35, **Fig. 8.34**
- síntese de IL-12, 343-344, 350, **Fig. 8.21**
- ver também* citocinas específicas
- sinais de sobrevivência, 18
- fontes, **Fig. 1.7**
- sistema imune de mucosa *ver* Sistema imune de mucosa
- sítios imunologicamente privilegiados, 604-605
- supressão, IL-10, 353-354
- terapia na doença autoimune, **Fig. 15.11**
- tumores, 311-313, **Fig. 7.42**
- monoclonalidade, **Fig. 7.43**
- translocação dos TCRs, 312-313
- ver também* tumores específicos
- vias de sinalização, **Fig. 6.18**
- CD4, **Fig. 6.12**
- Fyn, **Fig. 6.12**
- inositol trifosfato, 232-233
- Lck, **Fig. 6.12**
- ligação do correceptor, **Fig. 6.12**
- virgens *ver* Células T virgens
- Células T, desenvolvimento, 342-343, 347-354, **Fig. 7.46**
- anergia, células autorreativas, 600
- apoptose, 275-277
- autorreativas, tolerância, 604-605
- autotolerância, **Fig. 14.9**
- alta afinidade ao autoantígeno, 598-599
- células DN1, 278-280
- células DN2, 279-280
- células DN3, 279-280
- células DN4, 279-280
- células T virgens periféricas, 321, 347-349
- tecidos linfoides periféricos, 323-324
- células-tronco, **Fig. 7.46**
- citometria de fluxo, 754-757, **Fig. 7.31**
- deficiência do MHC de classe II, **Fig. 7.32**
- deficiências, 506
- desenvolvimento de células B *vs.*, 257-258
- dúpla especificidade, 291-293
- exclusão alélica, 285-286
- expansão clonal, 324
- Fas, **Fig. 7.46**
- fatores de transcrição, 285-287
- Ets1, 285-286
- fator de células T-1, 286-287
- Fyn, 285-286
- GATA-3, 285-286
- Ikaros, 285-286
- Lck, 285-286
- TdT, 285-286
- ZAP-70, 285-286, **Fig. 7.46**
- granzima, **Fig. 7.46**
- HAS, **Fig. 7.46**
- interações peptídeo próprio:MHC próprio, 290-292
- interferon- γ , **Fig. 7.46**
- interleucinas, 278-280, **Fig. 7.46**
- IL-2, 343
- ligante Fas, **Fig. 7.46**
- maturação, **Fig. 1.7**, 18-19
- em células CD8 ou células CD4, 34-35
- moléculas de superfície celular, 277-280, **Fig. 7.20**, **Fig. 7.24**, **Fig. 7.46**
- correceptores, 277-278
- ver também* Células T CD4; Células T CD8
- kit, 278-280
- linhagens celulares, **Fig. 7.2**
- mudanças no TCR, 277-278
- rearranjos gênicos, **Fig. 4.28**
- Notch, 274-275
- origem na medula óssea, **Fig. 1.7**
- perforina, **Fig. 7.46**
- placas das criptas, 257
- pós-timectomia, 275-276
- precursores, 274-277
- pré-TCR, 283-287
- cadeia α , 279-280
- expressão do CD3, 285-286
- sinais de proliferação, 285-286
- progenitores, **Fig. 1.3**
- proliferação, 285-286, 347
- proteínas RAG, 285-286, **Fig. 7.46**
- quimeras de medula óssea, 289-291
- rearranjos gênicos, 280-285, **Fig. 7.24**
- regulação
- expressão de proteínas, **Fig. 7.25**
- expressão do regulador, **Fig. 7.25**
- relação com a idade, 275-276
- restrição ao MHC, 290-292
- seleção negativa, 279-280, 288-299, 441
- AIRE, 296-297
- apoptose, 294-298
- autopeptídeos artificiais, 295-296
- autopeptídeos de ocorrência natural, 295-296
- demonstração experimental, 295-297
- no timo, **Fig. 7.33**
- papel das APCs, **Fig. 7.35**
- proteínas tecido-específicas, 296-297
- sinais de especificidade/força, **Fig. 7.36**
- seleção negativa *vs.* seleção positiva, 297-299
- hipótese da aversez, 297-298
- hipótese de sinalização quantitativa, 297-299
- seleção positiva, 279-280, 286-299
- células do córtex tímico, 293-295, **Fig. 7.32**
- correceptores, 291-294, **Fig. 7.30**
- definição, 288-289
- falha no destino, 291-292
- interações MHC-TCR, 280-281, 289-293, **Fig. 7.29**
- modelos animais, 289-291
- modelos experimentais, **Fig. 7.27**, **Fig. 7.28**
- sinais de especificidade/força, **Fig. 7.36**
- TdT, **Fig. 7.46**
- timo, 274-277, **Fig. 7.14**, **Fig. 7.17**
- localização, **Fig. 7.21**
- modelos de camundongos, **Fig. 7.17**
- papel do estroma, 275-276
- regiões, 279-281
- timócitos, 275-276
- proliferação, 275-277
- timócitos de positividade única, 279-280, 288-289, **Fig. 7.19-7.20**
- citometria de fluxo, **Fig. 7.31**
- medula tímica, 279-280
- timócitos duplo-negativos, 277, **Fig. 7.19-7.20**, **Fig. 7.46**
- citometria de fluxo, **Fig. 7.31**
- córtex tímico, 279-281
- desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
- expressão de proteínas celulares, **Fig. 7.25**
- localização no timo, **Fig. 7.21**
- moléculas de superfície celular, 278-280
- rearranjo dos genes do TCR, **Fig. 7.24**
- timócitos duplo-positivos, 279-280, 285-286, 288-289, **Fig. 7.19-7.20**, **Fig. 7.46**
- citometria de fluxo, **Fig. 7.31**
- córtex tímico, 280-281
- desenvolvimento de células T, 285-286, **Fig. 7.46**

- expressão de proteínas celulares, **Fig. 7.25**
 localização no timo, **Fig. 7.21**
 rearranjo dos genes do TCR, **Fig. 7.24**
 tolerância periférica, 303-305
 vias de sinalização, 293-294
 Lck, 292-294
ver também Linfopoiese
- Células T, $\gamma\delta$, 101-102, **Fig. 2.61**
 camundongos deficientes em, 101-102
 camundongos nocautes, imunoevasão dos tumores, 671-673
 comprometimento com a linhagem, **Fig. 7.22**
 desenvolvimento, 277-278, 281-284, **Fig. 7.19**, **Fig. 7.22**
 rearranjos gênicos *ver* Rearranjos gênicos, TCR $\gamma\delta$
 intraepitelial, 101-102, 471-472, **Fig. 7.23**
 ondas de desenvolvimento, **Fig. 7.23**
 receptores *ver* Receptores de células T (TCRs), $\gamma\delta$
 reconhecimento do antígeno, 101-102, 159
 reconhecimento do MHC de classe Ib, 208-209
- Células T $\alpha\beta$
 comprometimento com a linhagem, 288-289
 desenvolvimento, 277-280, 283-287, **Fig. 7.19-7.20**
 pré-TCR, 281-283, 285-286
 progenitor, 280-283
 PT α , 285-286, **Fig. 7.46**
 rearranjos gênicos *ver* Rearranjos gênicos, TCR $\alpha\beta$
 receptores *ver* Receptores de células T (TCRs), $\alpha\beta$
- Células T ativadas *ver* Células T, ativação
- Células T auxiliares, 9, 32-33
 antígenos timo-independentes tipo 2, **Fig. 9.16**
 ativação das células B *ver* Células B
 centros germinativos, **Fig. 9.10**
 definição, 377
 expressão do ligante CD40, 383
 liberação de citocinas, **Fig. 9.6**
 memória *ver* Células T de memória
 reconhecimento do antígeno, 32-33
 regulação da resposta de anticorpos, 435-436
 uso do termo, 32-33
ver também Células T CD4; Células T_H1; Células T_H2
- Células T auxiliares de memória, **Fig. 10.25**
 tempo do processo/duração, 441-442
- Células T CD4 de memória, 444-448
- Células T CD8 de memória, 447-450
 células T CD4, 449-450, **Fig. 10.26**
 receptor de IL-2, 449
 sinalização do CD40, 449
- Células T citotóxicas, 9, 31, 362-366, **Fig. 1.27**
 adesão às células alvo, **Fig. 8.30**
 ativação
 células dendríticas, 350
 células T CD4, 350, **Fig. 8.28**
 doença celíaca, 578-579, **Fig. 13.24**
 necessidade de células CD4, 350, **Fig. 8.28**
 CD2 (LFA-2), expressão, 337-338
 controle de patógenos intracelulares, 41
 desenvolvimento, 337-338
 diferenciação, 348-349
 ensaios, 766, 770
- especificidade, 365-366
 funções efetoras, 203-204, **Fig. 8.27**
 indução da apoptose, 363-363, **Fig. 8.36**, **Fig. 8.40**
 infecção por HIV, 535-537, **Fig. 12.28**
 infecção por *Listeria monocytogenes*, 368-369
 infecções virais, 31, 362, **Fig. 1.27**
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 13.1**
- grânulos, 363-366
 granulinsina, 364
 granzimas, 364, **Fig. 8.38**
 mecanismos de ação, 364
 perforina, 363-364, **Fig. 8.38**
 serglicina, **Fig. 8.38**
- LFA-1, expressão, 337-338
 ligante Fas (CD178), 363
 melanoma, 678
 moléculas do MHC de classe I, reconhecimento, 32-34, 135-137, **Fig. 1.30**, **Fig. 1.32**
 moléculas efetoras, 365-366, **Fig. 8.33**
 ativação da apoptose, **Fig. 8.37**
 interferon- γ , 365-367
 liberação focalizada, **Fig. 8.32**, **Fig. 8.39**
 TNF- α , 360, 365-366
 TNF- β , 365-366
 reconhecimento do antígeno, 33-34, **Fig. 1.32**
 selectina-L, 337-338
 vias de sinalização, 364
 VLA-4, 337-338
ver também células T CD8
- Células T de memória, 444-442
 antígeno específicas, 450-451
 células T de mucosa, 470
 células T efetoras vs., 444-445
 definição, 322
 desenvolvimento, **Fig. 10.25**
 desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
 ensaios para, 445-446
 expressão do Bcl-2, 448
 expressão do CCR5, **Fig. 10.25**
 expressão do CD45RO, **Fig. 10.25**
 expressão do CD69, 448
 expressão do FasL, **Fig. 10.25**
 moléculas de superfície celular, **Fig. 10.22**
 produção, 322, **Fig. 10.21**, **Fig. 10.24**
 citomegalovírus, **Fig. 10.21**
 sobrevivência, **Fig. 10.24**
 IL-7, 447-448
 IL-15, 447-448
ver também Memória
- Células T efetoras, 354-361
 alojamento
 moléculas de adesão, 430-433
 quimiocinas, 430-433, **Fig. 10.22**
 sítios de infecção, 430-433, **Fig. 10.9**
 apresentação de antígeno *ver* Células apresentadoras de antígenos (APC), interações com as células T
 células-alvo, 355
 adesão à, **Fig. 8.30**
 formação do complexo de adesão supramolecular, 355-356
 liberação direta de moléculas efetoras, **Fig. 8.32**
 células T de memória vs., 444-445
- cinética, 432-434
 citocinas, 356-361
 classes funcionais, **Fig. 8.1**, **Fig. 8.27**
 definição, 321
 desenvolvimento
 estágios finais, 345-347
 moléculas de adesão celular
ver moléculas específicas
ver também células T específicas
 expressão do Bcl-2, **Fig. 10.22**
 expressão do Ly6C, **Fig. 10.22**
 FasL, expressão, **Fig. 10.22**
 marcadores de diferenciação celular, **Fig. 10.22**
 expressão de CD45RO, 431, **Fig. 10.22**
 ligante CD40 (CD154), 360-361
 moléculas de adesão, **Fig. 8.30**, **Fig. 10.9**
 moléculas efetoras, 355-356, **Fig. 8.33**
 granzima B, **Fig. 10.22**
 IL-2, 344
 interferon- γ , **Fig. 10.22**
 liberação focalizada, **Fig. 8.24**
ver também Citocinas
 necessidades de ativação, **Fig. 8.25**
 polarização, **Fig. 8.32**
 resolução da infecção, 439
 síntese do receptor de interleucina-2 (CD25), 343
- Células T epidérmicas dendríticas (dETC), desenvolvimento de células T $\gamma\delta$, 282-283
- Células T NK, 102-103, **Fig. 2.61**
 balanço TH1/TH2, 428-429
 infecção helmíntica intestinal, 485
 reconhecimento do CD1, 428-429
 seleção agonista, 473
 síntese de citocinas
 IL-4, 427-429
 interferon- γ , 428-429
 TCRs $\alpha\beta$, 248
- Células T reguladoras (T_{reg}), 9, 352-354, 428, 504-505, 563
 autotolerância, 605-607, **Fig. 14.2**, **Fig. 14.9**
 tolerância de mucosa, 481, **Fig. 11.24**
 tolerância oral, 478-479
 tolerância periférica, 600
 bactérias comensais, resposta contra, 481
 desenvolvimento, 293-294, 352, 504
 diferenciação, 348-349
 doenças
 alergias, 563
 colite autoimune, **Fig. 14.10**
 infecção pelo vírus do herpes simples, 505
 infecções helmínticas intestinais, 485-486
 Leishmaniose, 504-505
 fator de transcrição FoxP3, 352-353, 424-425
 funções efetoras, 349, **Fig. 8.1**, **Fig. 8.27**
 indoleamina 2, 3-dioxigenase, 563
 indução, 666-667
 anticorpos anti-CD3, 666-667
 imunoevasão tumoral, 674
 tratamento da alergia, 579, **Fig. 13.25**
 moléculas efetoras, **Fig. 8.33**
 produção de citocinas
 IL-10, 352-353
 TGF- β , 352-353
 resposta imune adaptativa, 352-354
 seleção agonista, 473
ver também Células T_H1

- Células T reguladoras adaptativas *ver* Células T reguladoras (T_{reg})
- Células T virgens
- alojamento, **Fig. 8.5**
 - CCL18, 328
 - CCL19, 328
 - CCL21 (quimiocina de tecido linfóide secundário:SLC), 328
 - CCR7, 328
 - tecido linfóide, 324-325, 327-328, **Fig. 8.3**
 - tecidos linfóides, 323-326
- ativação, 342-343
- células dendríticas, 423-424
 - siniais coestimuladores/antígenos necessários, **Fig. 8.19**
- células T de memória *vs.*, **Fig. 10.22**
- células T efetoras *vs.*, **Fig. 10.22**
- circulação nos tecidos linfóides, 323-324, 327-329, **Fig. 8.2**
- classificação, 347-349
- entrada nos linfonodos, 327-328, **Fig. 8.8**
- CCL21 (quimiocina de tecido linfóide secundário:SLC), **Fig. 8.8**
 - CD34, **Fig. 8.8**
 - GlyCAM-1, **Fig. 8.8**
 - ICAM-1, 300-301, **Fig. 8.8**
 - ICAM-2, 328
 - LFA-1, 328, **Fig. 8.8**
- proliferação, função do receptor IL-2/IL-2, **Fig. 8.21**
- vênulas endoteliais altas, 324, 328
- Células T_H0 , secreção de citocinas, **Fig. 8.34**
- Células T_H1 , 322
- alojamento, 430-431
 - desenvolvimento, 423-427
 - citocinas, **Fig. 2.44**
 - IL-12, 557
 - interferon- γ , 557
 - via de sinalização JAK/STAT, 351
- diferenciação, 348-351
- citocinas, 350-351
 - IL-12, 432-433, **Fig. 10.12**
 - influência dos patógenos, 423-424, **Fig. 10.5**
 - regulação, 432-433
- doenças
- diabetes melito tipo 1, 604-605
 - doença inflamatória intestinal, 483
 - eczema, 574-576
 - esclerose múltipla, 604-605
 - hipersensibilidade de contato, **Fig. 13.31**
 - Leishmaniose, **Fig. 10.12**
- efeitos adjuvantes, 693
- expressão da selectina-L, 430-431
- funções efetoras, 181-182, 348-349, 428, 425-426, **Fig. 8.27**, **Fig. 10.7**
- ativação de células T CD8, 425-426
 - ativação de macrófagos, 32-33, **Fig. 8.43**
 - controle de *Mycobacterium*, 31-33, **Fig. 1.28**
 - formação de granulomas, **Fig. 8.44**
 - imunidade mediada por célula, 352
 - inibição de células B, 357-358
 - mudança de isotipo, 391-392
 - reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 13.1**, **Fig. 13.30**
 - recrutamento de fagócitos, 370-371
 - regulação cruzada da T_H2 , 428-429
 - resposta contra patógenos intracelulares, 368-371
- integrina $\alpha4\beta1$, 430-431
- ligante CD40, 368
- ativação de macrófagos, 367
- ligante Fas (CD178), 363
- moléculas efetoras, **Fig. 8.33**
- CCL2 (MCP-1), 370-371
- reconhecimento do antígeno nas moléculas do MHC de classe II, 33-34, **Fig. 1.33**
- regulação IL-12, 433-434, **Fig. 10.12**
- síntese de citocinas, 32-33, 357-358, **Fig. 8.34**
- ativação de macrófagos, 368
 - IL-2, 350
 - interferon- γ , 199, 350, 357-358, 367-369, **Fig. 10.7**
 - linfotóxica, 357-358
 - síntese de proteína quimiotática de macrófagos, 370-371
 - TNF- α , 370-371
 - TNF- β , 370-371
- ver também* Células T CD4; Células T auxiliares
- Células T_H17 , 322, 423-425, **Fig. 10.4**
- desenvolvimento, 352
 - IL-6, 352
 - TGF- β , 352
- diferenciação, 348-349
- IL-23, 432-433
 - regulação, 432-433
- funções efetoras, 428, **Fig. 8.1**, **Fig. 8.27**
- indução, 428
- infecções pulmonares, 424-425
- moléculas efetoras, **Fig. 8.33**
- síntese de citocinas
- fator de crescimento e transformação- β , 423-424
 - IL-17, 352, 423-424
 - IL-22, 423-424
 - IL-6, 423-424
- Células T_H2 , 32-33, 322
- asma alérgica, 572-573, **Fig. 13.16**
 - desenvolvimento, 351-352, 423-427, 530
 - alergias, 557-559
 - CCL2 (MCP-1), 569
 - células dendríticas, 557-559
 - citocinas, 557-559
 - efeitos do antígeno, **Fig. 10.14**
 - GATA-3, 351
 - IL-10, 557-559
 - IL-13, 557-559
 - IL-4, 351-352, 557-559
 - IL-5, 557-559
 - IL-9, 557-559
 - influência dos patógenos, 427-428, **Fig. 10.5**
 - sinalização do Notch, 351
 - STAT6, 351, 558-559
- diferenciação, 348-349
- doenças
- dermatite atópica, 575-576
 - eczema, 574-576
 - helmintos intestinais, 483-486
 - Leishmaniose, 428-429
 - lúpus eritematoso sistêmico, 604-605
 - expressão do ligante Fas, 363
- funções efetoras, 32-33, 181-182, 348-349, 428, **Fig. 8.1**, **Fig. 8.27**, **Fig. 10.7**
- ativação de células B, 355, 435-436, **Fig. 9.3**
- formação do granuloma, 370-371
- imunidade humoral, 352
- produção de IgE, 556
- reações alérgicas de fase tardia, 564-566, 570
- reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 13.1**
- moléculas efetoras, **Fig. 8.33**
- neonatos, hipótese da higiene, 561
- reconhecimento do antígeno nas moléculas do MHC de classe II, 33-34, **Fig. 1.33**
- síntese de citocinas, 357-358, 360, **Fig. 8.34**
- bloqueio, tratamento de alergias, **Fig. 13.25**
- fator de crescimento e transformação- β , 391-392, **Fig. 10.7**
- IL-10, 357-358, 557-559, **Fig. 10.7**
- IL-13, 357-358, 557-559
- IL-4, 350, 357-358, 391-392, 557-559
- IL-5, 350, 357-358, 391-392, 557-559
- IL-9, 357-358, 557-559
- vias de sinalização, ativação da via JAK-STAT, 558-559
- ver também* Células T CD4; Células T auxiliares
- Células T_H3 , 353
- autotolerância, 606-607
 - desenvolvimento, 606-607
- Células T_H1 , 353
- autotolerância, 606-607
 - desenvolvimento, 606-607
- ver também* Células T reguladoras (Treg)
- Células-tronco
- desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
 - desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
 - embrionárias, camundongos nocaute, 775, **Fig. A.46**
 - hematopoiéticas, **Fig. 1.3**
 - definição, 259-260
 - efeito das citocinas, **Fig. 8.34**
 - linfopoiese, 258-262, **Fig. 7.2**
 - transferência, 773
 - linhagem B, **Fig. 7.6**
 - origem dos linfócitos, **Fig. 1.7**
- Centros germinais, 20-21, **Fig. 1.18**
- células B, 442-443
- proliferação, 387-388, **Fig. 1.18**
 - seleção, **Fig. 9.11**
- células dendríticas foliculares, 386-387, 393, **Fig. 10.14**
- células T antígeno-específicas, 386-387
- células T auxiliares, **Fig. 9.10**
- centroblastos, 387-388, **Fig. 9.10**
- centrócitos, 387-388, **Fig. 9.10**
- complexos imunes, **Fig. 9.14**
- desenvolvimento, 386-389
- resposta imune primária, **Fig. 10.14**
- estrutura, 386-387, **Fig. 9.10**
- foliculos secundários, 386-387
 - zona clara, 386-387, **Fig. 9.10**
 - zona do manto, 386-387, **Fig. 9.10**
 - zona escura, 386-387, **Fig. 9.10**
- fonte do antígeno, 393
- formação, **Fig. 9.9-9.10**
- ativação de células B, 386-389
 - hipermutação somática, 387-391, 435-436

- linfonodos, **Fig. 9.9**
 manutenção, **395-395**
 maturação da afinidade, 387-388
 persistência do antígeno, **Fig. 9.14-9.15**
 placas de Peyer, **Fig. 11.6**
 troca de isotipo, 387-388
- Centros organizadores de microtúbulos (MTOC)
 células T citotóxicas, **Fig. 8.32**
 formação do complexo de adesão supramolecular, 356
- Cérebro, expressão do MHC, **Fig. 3.27**
- Cetuximab, 682
- c-Fos, via da quinase MAP, **Fig. 6.20**
- CH₅₀, quantificação do complemento, 771-772
- Chaperonas, produção do complexo peptídeo:MHC de classe I, 173-176, **Fig. 5.5**
- Chlamydia*, 41
- Choque
 definição, 57-58
 anafilático, 570
 definição, 74-75
 séptico, 91, **Fig. 2.50**
 definição, 57-58
- CHS1*, gene, mutações, 522
- Ciclina T1, ligação ao Tat, 534
- Ciclofilina, ligação, ciclosporina A, 657
- Ciclofosfamida, 613, 654-656
 efeitos adversos, 656-657
 mecanismos de ação, 656-657
- Ciclosporina A, 654-657
 ativação do NFAT, 233-234
 interleucina-2, efeitos na, 344
 mecanismos de ação, 656-657, **Fig. 15.3**, **Fig. 15.4**
 transplante, 642
- Círculos de excisão de rearranjos de receptores de células T (TRECs), 156
 infecção pelo HIV, 540
- Citidina desaminase induzida por ativação (AID), 168-169
 camundongo nocaute, 168-169
 deficiência, 170-171, 511
 mudança de isotipo, 171
 introdução de mutações, 168-169, **Fig. 4.24**
 introdução de quebra na fita dupla, 168-169, **Fig. 4.23**
 mecanismo de ação, 168-169, **Fig. 4.22**
 mudança de isotipo, 171, 173-174, 390-392
- Citocinas, 82-83
 aplicações
 como adjuvante, 693
 terapia da doença autoimune, **Fig. 15.11**
 terapia tumoral, 685-686, **Fig. 15.24**
 ativação de células B, **Fig. 9.2**
 antígenos timo-independentes tipo 2, **Fig. 9.16**
 infecções virais, **Fig. 9.4**
 autotolerância, 424-425
 células T CD4
 diferenciação, 423-427, **Fig. 10.5**
 quantificação, 770
 definição, 356
 doenças
 artrite reumatoide, 623
 asma alérgica, 572-573
 doenças de imunodeficiências, 506
 inflamação, 11, **Fig. 2.11**
 reações alérgicas de fase tardia, 570
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 13.27**, **Fig. 13.30**
ver também doenças específicas
 efeitos ciclosporina A/Tacrolimus, 656-657
 efeitos da rapamicina, 659
 ensaios
 bioensaios, 767-768
 citometria de fluxo, 767
 ELISA captura/sanduíche, 761, 767, **Fig. A32**
 ELISPOT, 767
 transcriptase reversa e reação em cadeia da polimerase, 767-768
 famílias estruturais, 82-83, 359-360
 funções efetoras, **Fig. 2.52**, **Fig. 8.34**
 ativação de células B, *ver acima*
 autotolerância, **Fig. 14.2**
 desenvolvimento das células plasmáticas, 386-387
 desenvolvimento do tecido linfóide, **Fig. 7.37**
 diferenciação de células T_H1, 350-351
 efeitos locais/ a distância, 84-86, 356-358
 expressão de moléculas do MHC, 137-138
 infecção helmíntica intestinal, 484, **Fig. 11.27**
 mudança de isotipo, 390-392, **Fig. 9.13**
 resposta de fase aguda, 92-94, **Fig. 2.51**
 resposta imune inata, 419
 tolerância fetal, 604-605
- genes, **Fig. 5.13**
- receptores, 245
 apêndice III, **Fig. 8.35**
 classe I, 360, **Fig. 8.35**
 classe II, **Fig. 8.35**
 estrutura, **Fig. 6.30**
 vias de sinalização, **Fig. 6.30**
- síntese, **Fig. 2.21**
 células T, 34-35
 células T auxiliares, **Fig. 9.6**
 células T de mucosa, 470-471
 células T efetoras, 356-361
 eosinófilos, 567, **Fig. 13.13**
 induzida por patógenos, 50-51, 58-60
 macrófagos, 10, 50-51, 82-83, **Fig. 1.8**, **Fig. 2.44**
 macrófagos ativados, 422-423
 mastócitos, **Fig. 13.12**
- sítios imunologicamente privilegiados, 603
- vias de sinalização, 245-247, 360
 CD45 (antígeno comum leucocitário: LCA), 247
 finalização por retroalimentação negativa, 246-247
 fosfatase de células T, 247
 proteínas SOCs, 247
 SHP, 247
 via da quinase MAP-Ras, 248
ver também JAK/STAT, via de sinalização
ver também citocinas específicas
- Citocinas pró-inflamatórias, células dendríticas plasmacitoides, 335-337
- Citocromo c, inibição da apoptose, **Fig. 6.33**
- Citomegalovírus (CMV)
 AIDS, 538-539
 terapia retroviral combinada, **Fig. 12.28**
 ensaios de tetrameros peptídeo:MHC, 762
 estimulação de translocação retrógrada, 190
- evasão imune, **Fig. 12.5**
 inibição peptídeo:MHC de classe I, 190, **Fig. 5.6-5.7**
 latência, 421-422
 produção de células T de memória, **Fig. 10.21**
- Citometria de fluxo (FACS)
 anticorpos monoclonais, 754-757
 caracterização/isolamento de linfócitos, 754-757, 759, **Fig. A.26**
 citocinas, 767
 demonstração da hipermutação somática, 388-389
 desenvolvimento de células B, 754-755
 desenvolvimento de células T, 754-757, **Fig. 7.31**
 detecção de imunodeficiência, 770-772
 pré-análise, purificação, 753-754
 timócitos de positividade única, **Fig. 7.31**
 timócitos duplo negativos, **Fig. 7.31**
 timócitos duplo positivos, **Fig. 7.31**
- Citosol, **Fig. 5.1**
 antígenos peptídicos, **Fig. 5.3**
 origem do antígeno, moléculas do MHC de classe I, 181-182
 patógenos, **Fig. 5.2**
 apoptose, 363
- Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC), 411-412, **Fig. 9.34**
 células NK, **Fig. 9.34**
 receptores Fc, 411-412, **Fig. 9.34**
 ITAMs, 239-240
- Citotoxicidade mediada por células T *ver* Citotoxicidade de células T
- Citotoxina traqueal, **Fig. 9.23**
- Citotoxinas, definição, 356
- c-Jun, cascata de quinase MAP
- Clados, HIV, 525-526
- Clans, segmentos gênicos variáveis, 147-148
- CLIP (peptídeo de cadeia invariante associado à classe II), 192-193, **Fig. 5.9**
 complexo peptídeo:MHC de classe II, **Fig. 5.10**
 HLA-DM, 192-194
 seleção de células T
- Clonalidade de tumores de células B/T, **Fig. 7.42**
- Clone, 14
- Cloroquina, 190-191
- Clostridium botulinum*, **Fig. 9.23**
 toxina, **Fig. 9.23**
- Clostridium difficile*, **Fig. 11.23**
 infecções pós-antibióticos, 479-480
 via de infecção, 476
- Clostridium perfringens*, **Fig. 9.23**
- Clostridium tetani*, **Fig. 9.23**
 toxina, 403, **Fig. 9.23**
 toxoide, vacina para *Haemophilus influenzae* tipo B, **Fig. 9.5**
 vacinação, 403
 resposta de anticorpos, 688
- Coagulação intravascular disseminada (DIC), 90-91, **Fig. 2.50**
- Cobreiro, 498-499
- Codificações socioeconômicas, doenças autoimunes, 632
- Codificação da ligação, **Fig. 4.7**
 recombinação V(D)J, 150
- Coelhos, rearranjo dos genes de imunoglobulina, 724-725

- Coestimulador induzível (ICOS)
deficiência, imunodeficiência variável comum, 511
interações células T-APC, 344
- Coimunoprecipitação, 750-752
- Colágeno tipo IV, síndrome de Goodpasture, 618-619, **Fig. 14.19**, **Fig. 14.24**
- Colectinas, 65-66
evolução, 717-718
- Cólera *ver* *Vibrio cholerae*
- Colesterol, balsas lipídicas, **Fig. 6.7**
- Colicinas, 47
- Colite autoimune, células T reguladoras, **Fig. 14.10**
- Coloração de citocinas intracelular, caracterização de linfócitos, 759-760, **Fig. A.31**
- Colostro, IgG, 401
- Compartimentalização, sistema imune de mucosa, 481
- Compartimentos celulares, **Fig. 5.1**
- Compatibilidade *ver* Rejeição de enxertos
estrutura, 126-128
fenda de ligação do peptídeo, 111, 127, 200-204
segmentos de hélice- α , 128
ligação de superantígenos, 206-207
ligação do peptídeo *ver* Complexos peptídeo:MHC
moléculas, 32-35
poligenia, 196-197, **Fig. 5.16**
polimorfismo, 196-197, 199-204, **Fig. 5.16**
cruzamento, 207
diversidade antigênica, 207-209
efeito da ligação das células T, 199-204
evasão imune, 207-209
evolução, 200-201
heterozigosidade, 199-200
reconhecimento do antígeno pelas células T, **Fig. 5.18**
reconhecimento de células T, alorreatividade, **Fig. 5.21**
reconhecimento do não-próprio, 203-206
restrição, 33-35, **Fig. 1.30**, **Fig. 1.31**
ver também HLA (antígeno leucocitário humano)
- Compatibilidade *ver* Tipagem sanguínea
- Competição, rompimento antígeno/anticorpo, 120
- Complemento, 68-82
ações, 29-30
ativação, 11
anticorpos, 29-30, 111, 162, **Fig. 1.26**, **Fig. 9.28**
eventos precoces, 62-64
IgM, 398, **Fig. 9.27**
infecções, 422-423
isotipos, **Fig. 9.19**
na superfície de patógenos, 66-69, **Fig. 9.28**
proteínas de fase aguda, 92-94, **Fig. 2.52**
regulação, 77-82
resposta imune inata, 52
ver também Complemento, via alternativa;
- Complemento, via alternativa, **Fig. 2.25**
amplificação de outras vias, 71-72, **Fig. 2.34**
ativação, 64-76, **Fig. 2.24**
por anticorpos, **Fig. 4.16**
- C3, convertase, 64-65, 68-69, 71-73, **Fig. 2.32**, **Fig. 2.34**
C5, clivagem, **Fig. 2.36**
cascata de reações, 64-76, **Fig. 2.32**
- componentes, **Fig. 2.33**
relacionamento evolutivo, **Fig. 2.35**
ver também componentes específicos
- iniciação, 62-63
proteínas, 64-65, **Fig. 2.33**
proteínas reguladoras, 68-69, 71, **Fig. 2.32**
- Complemento, via clássica
autoimunidade, 616-618
componentes
classes de proteínas funcionais, **Fig. 2.26**
relacionamento evolutivo, 71-73, **Fig. 2.35**
terminal, 75, 77-78, **Fig. 2.40**
ver também componentes específicos
- componentes terminais, início da montagem, **Fig. 2.36**
- deficiências, 74-75, 476-477, 506, 629, **Fig. 12.7**, **Fig. 12.12**
ensaios CH50, 771-772
ver também doenças específicas
- eliminação dos complexos imunes, 406-407, **Fig. 9.29**
- evolução
equinodermas, 715-717, **Fig. 16.5**
Limulus, 716-717
sistema em *Drosophila melanogaster*, 716-717
Urocordatas, 716-717
- evolução da resposta imune inata, 716-717
genes, 208-209
inflamação, 11, 74-75, 422-423, **Fig. 2.39**
mecanismos de eliminação das bactérias, 29-30, **Fig. 1.26**
nomenclatura, 63-64
opsonização, 377
receptores (CR), 48, 72-75, **Fig. 2.26**, **Fig. 2.37**
fagócitos, 377
macrófagos, 337-338
ver também receptores específicos
- regulação, 64, **Fig. 2.43**
proteínas, 64, 77-79, **Fig. 2.26**, **Fig. 2.42**
sequência da reação, 63-64
via das lectinas *ver* Complemento, via da lectina ligadora de manose (MBL)
visão geral do sistema, **Fig. 2.19**, **Fig. 2.25**
- Complemento, via clássica, **Fig. 2.25**, **Fig. 2.28**
amplificação pela via alternativa, 71-72, **Fig. 2.34**
ativação, 62-65, **Fig. 2.24**, **Fig. 2.27**
anticorpos, **Fig. 4.16**, **Fig. 9.28**
complexos imunes, 404-405
- C3 convertase, 64-65, **Fig. 2.28**
clivagem pelo C5, **Fig. 2.36**
produção de C5, 64-65, **Fig. 2.28**
- componentes, **Fig. 2.29**
relacionamento evolutivo, **Fig. 2.35**
ver também componentes específicos
- evolução, **Fig. 16.11**
- Complemento, via da lectina ligadora de manose (MBL)
evolução, 716-719, **Fig. 16.6**
inflamação, 422-423
- Complemento, via da ligação da lectina, 64-67, **Fig. 2.25**, **Fig. 2.30**
amplificação pela via alternativa, 71-72, **Fig. 2.34**
ativação, 62-63, **Fig. 2.24**
C3 convertase, 64
C5, clivagem, **Fig. 2.36**
evolução, **Fig. 2.35**
- MAASP-1, 64-66
MAASP-2, 64-66
- Complexo correceptor de células B (CD19:CD21:CD81), **Fig. 6.25**
efeitos na resposta a antígenos, 380-381
vias de sinalização *ver* Receptores de células B (BCRs), vias de sinalização
- Complexo de adesão supramolecular (SMAC)
células T CD4-células B, **Fig. 8.31**
central, 231
formação
centros organizadores de microtúbulos, 356
mudanças no citoesqueleto, 355-356
interação células-alvo com células T efetoras, 355-356
periféricos, 231
- Complexo de ataque à membrana (MAC), **Fig. 2.26**, **Fig. 2.40**
deficiência, 75, 77-78
infecções por *Neisseria*, 476, **Fig. 12.12**
doença autoimune, 617
formação, 75, 77-78, **Fig. 2.41**
produção, 63
regulação da atividade, 80, **Fig. 2.43**
- Complexo de ativação supramolecular central (cSMAC), sinapse imunológica, 231
- Complexo de ativação supramolecular periférico (p-SMAC), sinapse imunológica, 231
- Complexo do receptor NK (NKC), 97-98
- Complexo dos receptores de leucócitos (LRC), 98-99, **Fig. 2.57**
- Complexo matador natural (NKC), **Fig. 2.57**
- Complexo peptídeo:MHC de classe I, 129-130, 132, **Fig. 1.30**, **Fig. 5.19**
características, **Fig. 3.18**
efeitos do polimorfismo, 130, 132, 200-204
fenda, **Fig. 3.15**
hidrofobicidade, 130, 132
interações com as células CD8, 181-182
ligação aos TCRs, 132-134, **Fig. 3.22-3.23**
peptídeos
conformação, 129-130, 132
extremidades, 129-130, 132
vias vesiculares, 190-191
produção, 182-189
chaperonas, 187-189, **Fig. 5.5**
dobramento, 187-189, **Fig. 5.5**
ligação à β_2 -microglobulina, **Fig. 5.5**
ligação à calnexina, 187-188, **Fig. 5.5**
ligação à calreticulina, 188, **Fig. 5.5**
ligação a TAP, 188, **Fig. 5.5**
ligação a tapasina, 188, **Fig. 5.5**
ligação ao Erp57, 188, **Fig. 5.5**
peptídeos não-ligantes, 188-189
retículo endoplasmático, 183-184, **Fig. 5.5**
transporte dos peptídeos do citosol, 182-187
resíduos de acoramento, 130, 132, **Fig. 3.19**
sequências motivo, 200-201
translocação retrógrada, 186-187
antígenos exógenos, 187
transporte intracelular, **Fig. 5.3**
- Complexo peptídeo:MHC de classe II, 130, 132-133, **Fig. 1.31**, **Fig. 3.20**
ativação de células B, 379-380
cadeias laterais de aminoácidos, 130, 132

- carregamento do peptídeo, 192-194, **Fig. 5.10**
 interação com o HLA-DM, 192-194
 interação com o HLA-DO, 194
 cristalografia de raios X, 130, 132
 efeitos do polimorfismo, 200-204
 estabilidade, 194-196
 fenda de ligação do peptídeo, **Fig. 3.16**
 interações com as células CD4, 181-182
 ligação aos TCRs, 132-134, **Fig. 2.23, Fig. 3.22-3.23**
 permissividade, 130, 132
 produção, 190, **Fig. 5.8**
 autofagia, 190-191
 endossomas, 190-191
 endocitose mediada pelo receptor, 190
 fagocitose, 190
 lisossomas, 190-191
 macroautofagia, 190-191
 macropinocitose, 190
 microautofagia, 190-191
 pontes dissulfídicas, 190-191
 proteases ácidas, 190-191
 tiol redutase, 190-191
 ver também Processamento do antígeno
 reinternalização, 195-196
 remoção do peptídeo, dissociação da β 2-microglobulina, 195-196
 resíduos de ancoramento, **Fig. 3.21**
 tamanho do peptídeo, 130, 132-133
 Complexos de sinalização multiproteico *ver* Transdução de sinais
 Complexos estimuladores imunes (ISCs)
 como adjuvantes, **Fig. A.4**
 como vacinas, 695
 Complexos imunes
 ativação/recrutamento de fagócitos, 162
 autoimunidade, 615, 618-621
 captura, células dendríticas foliculares, 300-301
 células B, apresentação para, **Fig. 9.15**
 células dendríticas foliculares, 435-436, **Fig. 9.14-9.15**
 centros germinais, **Fig. 9.14**
 eliminação, 406-407, 620-621, **Fig. 9.29**
 CR1, 406
 CR3, **Fig. 9.14**
 icossomas, **Fig. 9.15**
 ligação ao complemento, 162, 406-407
 ativação da via clássica, 404-405
 C1q, 406
 C3b, **Fig. 9.14**
 ligação ao FcR, **Fig. 9.14**
 receptor Fc γ RII-B, 408-409
 reação da precipitina, 740-741
 reações de hipersensibilidade *ver* Reações de hipersensibilidade do tipo III
 reservatórios do HIV, 535
 Complexos peptídeo:MHC
 apresentação pelas células B, **Fig. 8.15**
 ensaios de tetrâmeros, 761-762, **Fig. A.33**
 estabilidade, 128-130, **Fig. 3.17**
 ligação ao TCR, 132-134, 158, **Fig. 3.14, Fig. 3.22-3.23, Fig. 6.12, Fig. 8.2**
 alças CDR, **Fig. 4.13**
 dupla especificidade, 133-134
 energia de ligação, 133-134
 interações antígeno-anticorpos *vs.*, 133-134
 mudanças conformacionais, 132-134
 ligação do correceptor, **Fig. 6.12**
 produção, 181-197
 ver também Processamento do antígeno; *moléculas específicas*
 Componente secretor (SC), 400, **Fig. 9.20**
 Componente secretor, imunoglobulina A secretora, 467-468
 Concanavalina A (ConA), **Fig. A.36**
 Concentração de sais, altas, rompimento do complexo antígeno-anticorpo, 121
 Conjuntivite alérgica, 572
 Contas magnéticas recobertas por anticorpos, isolamento de linfócitos, 756-757, **Fig. A.27**
 Conversão gênica, 167, 171, **Fig. 4.21, Fig. 4.26**
 evolução, 724-726
 mecanismos de ação, **Fig. 4.24**
 segmentos gênicos de Ig, **Fig. 4.26**
 Cooperatividade, definição, 742
 Coqueluche *ver Bordetella pertussis*
 Cordões medulares
 células plasmáticas, **Fig. 10.15**
 lífonodos, **Fig. 9.9**
 proliferação de células B, 436
 resposta de anticorpos persistente, 436-437
 Coroa de células B, baço, 20-21, **Fig. 1.19**
 Corpos Weibel-Palade, 88, 90-91
 Correceptores, complexo (CD19:CD21:CD81), BCRs, 228-229, 239-240
 Corticosteroides, 654-656
 efeitos adversos, 654-656
 efeitos fisiológicos, **Fig. 15.2**
 mecanismos de ação, 654-656, **Fig. 15.1**
Corynebacterium diphtheriae, **Fig. 9.23, Fig. 10.16**
 toxina, 403, **Fig. 9.23**
 como antígeno timo-dependente, **Fig. 9.18**
 vacinação, 403
 campanha bem-sucedida, **Fig. 1.35**
 resposta de anticorpos, 688
 CR1 (CD35), 72-74, **Fig. 2.26**
 células B da zona marginal, 306-307
 distribuição/função, **Fig. 2.37**
 eliminação dos complexos imunes, 406, **Fig. 9.29**
 fagocitose, **Fig. 9.32**
 opsonização, **Fig. 2.38**
 regulação do complemento, 69, 71, 78-80, **Fig. 2.32, Fig. 2.42-2.43**
 CR2 *ver* CD21 (CR2)
 CR3 (Mac-1; CD11b:CD18), 73-74, **Fig. 2.26**
 ação das células NK, **Fig. 2.56**
 adesão/extravasamento de leucócitos, 88, 89, **Fig. 2.48-2.49, Fig. 2.56**
 distribuição/função, **Fig. 2.37**
 ligação aos complexos imunes, **Fig. 9.14**
 CR4 (p150 95; CD11c/CD18), 73-74, **Fig. 2.26**
 ação das células NK, **Fig. 2.56**
 adesão de leucócitos, **Fig. 2.48, Fig. 2.56**
 células dendríticas, 330-331
 distribuição/função, **Fig. 2.37**
 CRAC (canais de cálcio ativados pela liberação de cálcio), transdução de sinais, 233-234, **Fig. 6.17**
 Cre/lox, sistema recombinase, camundongos nocautes, 778, **Fig. A.48**
 Crioglobulinemia essencial mista, 665
 fator reumatoide, **Fig. 14.19**
 patogênese, **Fig. 14.19**
 terapia com anticorpo anti-CD20, 665
 tratamento, rituximab (anti-CD20), 665
 Criptidinas, 47
 Cristalografia de raios X
 estrutura de anticorpos, 111-112, **Fig. 3.1**
 estrutura dos TCRs, 124-125
 Crm1, ligação Rev, 535
 Cromatina, autoanticorpos, 609
 Cromatografia de afinidade, 737, **Fig. A.5**
 anticorpos anti-imunoglobulinas, 742-744
 proteína A, 743-744
 purificação de anticorpos, 121-122, 745-746
 purificação de proteínas, 750, 752
 Cromossoma
 14 (humano), translocações, **Fig. 7.44**
 17 (camundongo), MHC, 197-198
 6 (humano), MHC, 197-198
 8 (humano), translocações, **Fig. 7.44**
 Cruzamentos, polimorfismo do MHC, 207
Cryptosporidium parvum, 485-486
 CTAK *ver* CCL27 (CTAK)
 CTLA-4 (CD152)
 células apresentadoras de antígenos, Interações com as células T, 344
 como adjuvante, vacinas de DNA, 696-697
 genes nocaute, doenças autoimunes, 627, 629, **Fig. 14.30**
 inibição das células T ativadas, 242-243, 344
 interações células T-APC, 344
 ITIMs, 242-243, **Fig. 6.29**
 ligação às moléculas B7 (CD80/CD86), 344, **Fig. 8.22**
 polimorfismos gênicos, doença celíaca, 578-579
 sinalização dos ITIMs, 243-244
 CTLA-4-Ig
 terapia de doenças autoimunes, **Fig. 15.11**
 tratamento da rejeição de enxertos, 661-662
 Curtas repetições de consenso (SCR), 80
 CXC, quimiocinas, 83-86, **Fig. 2.46**
 CXC3CL1 (Fractalquina) *ver* Fractalquina (CXC-3CL1)
 CXCR8, sistema imune de mucosa, **Fig. 11.19**
 CXCL1 (quimiocina Gro α), **Fig. 2.46**
 sistema imune de mucosa, **Fig. 11.19**
 CXCL10 (IP-10)
 características, **Fig. 2.46**
 hipersensibilidade de contato, 585
 ligação ao CXCR3, 335-336
 CXCL11 (IP-9), hipersensibilidade de contato, 585, **Fig. 13.31**
 ligação ao CXCR3, 335-336
 CXCL12 (fator de crescimento derivado de células estromais: SDF-1), **Fig. 2.46**
 características, **Fig. 2.46**
 desenvolvimento de células B, 260-261
 infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
 CXCL13 (receptor de linfócitos B:BCL:MCP-4)
 alojamento das células B, 436
 tecido linfóide periférico, 302-303
 características, **Fig. 2.46**
 desenvolvimento de células B, 393-394
 desenvolvimento do tecido linfóide, **Fig. 7.38**
 expressão nas células dendríticas foliculares, 302-303
 extravasamento/diapedese de linfócitos, **Fig. 8.4**
 ligação aos eosinófilos, 568

- CXCL2, síntese, 423-424
CXCL7 (pBP:β-TG:NAP-2), **Fig. 2.46**
CXCL8 (Interleucina-8), 82-86
características, **Fig. 2.46**
deficiência, síndrome de Crohn, 588-589
estrutura, **Fig. 2.45**
hipersensibilidade de contato, 585, **Fig. 13.31**
recrutamento de leucócitos, 89-91, **Fig. 2.49**
resposta imune precoce, 84-86
síntese, **Fig. 2.21**
eosinófilos, **Fig. 13.13**
IL-17, 423-424
macrófagos, 477-478
sistema imune de mucosas, 476
- CXCL9
estrutura, **Fig. 2.45**
hipersensibilidade de contato, 585, **Fig. 13.31**
ligação ao CXCR3, 335-336
- CXCR1, células dendríticas, **Fig. 8.14**
CXCR2, células dendríticas, **Fig. 8.14**
CXCR3, células dendríticas
células dendríticas plasmacitoides, 335-336, **Fig. 8.11**
ligação ao CXCL10, 335-336
ligação ao CXCL11, 335-336
ligação ao CXCL9, 335-336
- CXCR4
células T ativadas, 529
células T de memória, **Fig. 10.22**
células T efectoras, **Fig. 10.22**
células T virgens, **Fig. 10.22**
desenvolvimento de células B, 393-394
infecção pelo HIV, 529
verrugas, hipogamaglobulinemia, síndrome de infecções e mielocatectia, 514
- CXCR5
alojamento de células B, 436
células auxiliares foliculares, 448
desenvolvimento de células B, 393-394
sobrevivência/maturação de células B, 305-306
- CXCR6, infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
- D (diversidade), segmentos gênicos
imunoglobulinas
adições de nucleotídeos N, 154-156
cadeia pesada (DH), 145-146
controle do rearranjo, **Fig. 4.5**
ligação do segmento gênico J (juncional), 154
ligação dos segmentos gênicos V (variáveis), 154
ligação J_H, 146
número de cópias, **Fig. 4.3**
organização genômica, **Fig. 4.4**
rearranjo, **Fig. 4.2**
ligação direta, 149
- TCR, **Fig. 4.9, Fig. 4.12**
cadeia α, **Fig. 4.11**
cadeia δ, **Fig. 4.11**
genes α, 156, **Fig. 4.12**
genes β, 156, **Fig. 4.12**
- δ, cadeia
TCR ver Receptores de células T (TCRs), γ:δ ver Cadeias pesadas (H), imunoglobulinas
- DAF ver Fator de aceleração e decaimento (DAF)
- Dano aos tecidos, infecções, 421-422
- DC-CK ver CCL18 (DC-CK)
- DC-SIGN (CD209)
ativação de células T virgens, **Fig. 8.17**
células dendríticas, 334-335, 341-342
células dendríticas convencionais, **Fig. 8.11**
interações células T-APC, 341-342
interações dos leucócitos, **Fig. 8.7**
ligação a gp120, 529-530, **Fig. 12.21**
ligação a ICAM-3, 341-342
- Defensina-α, 47, 58-59
- Defensina-β, 47, **Fig. 16.2**
células T_H17, 425-426
sistema imune de mucosa, **Fig. 11.19**
- Defensinas, 711-713, **Fig. 16.2**
- Defesas do hospedeiro
classes de patógenos, **Fig. 1.25**
evasão/subversão pelos patógenos, 50-51
inicial, 40-53
papel dos anticorpos, 28, **Fig. 1.26**
- Deficiência
da mieloperoxidase, 514-515, **Fig. 12.13**
de adenosina desaminase (ADA), 515-517, **Fig. 12.14**
de nutrição proteica, 524-525
de quinase associada ao receptor de interleucina, 57-58
na adesão de leucócitos (LAD), 50-51, 88, 514, **Fig. 12.13**
seletiva de IgA, **Fig. 12.7**
terapia gênica somática, 523-525
- Degranulação, mastócitos, **Fig. 9.35**
- Deleção, tolerância periférica, 600
- Deleção clonal, 15
células B, 270-271, **Fig. 7.12**
- Depleção de nutriente, tolerância fetal, 645
- Deriva antigênica, 497, **Fig. 12.2**
- Derivado proteico purificado (PPD), *Mycobacterium tuberculosis*, **Fig. 9.18**
- Dermatite de contato
hera venenosa, 585-586, **Fig. 13.32**
mecanismos, **Fig. 13.1**
pentadecacatecol, 585
- Desdobramento do epítipo
doenças autoimunes, 413-615, **Fig. 14.18**
pênfigo vulgar, 614-615
- Desenvolvimento, 377, 379-380, 385-387, 393-394, 435-436, **Fig. 7.1, Fig. 9.1, Fig. 9.3, Fig. 9.11, Fig. 10.14**
citocinas, 386-387
IL-6, 386-387
medula óssea, 393-394
distribuição, **Fig. 10.15**
propriedades, **Fig. 9.8**
resposta imune primária, **Fig. 9.9**
tecido linfóide associado ao intestino, 364, **Fig. 11.10**
tempo de vida, 436
ultraestrutura, 385-387
retículo endoplasmático rugoso, **Fig. 1.23**
- Desoxirribonuclease ativada por caspase (CAD)
ativação, 365
sinalização da apoptose, **Fig. 6.31**
- Desregulação imune, doença enteropática poliendocrinopática ligada ao X, 353
- Dessensibilização, 669-670
tratamento para alergia, 579, **Fig. 13.25**
- Detergente, ruptura antígeno-anticorpo, 121
- Determinantes antigênicos ver Epítopos
- Dextran, como antígeno timo-independente, **Fig. 9.18**
- Diabetes melito, tipo 1, 558-559, 609, **Fig. 14.1**
antígeno de célula β pancreática, **Fig. 14.19**
associação ao HLA, 630-631, **Fig. 14.33- 14.36**
autoanticorpos, 609
células T CD4 CD25, 606
distribuição geográfica, 632
genética, 624-625, 627
modelo animal ver NOD, camundongos (diabéticos não-obesos)
patogênese, 615, **Fig. 14.19, Fig. 14.23, Fig. 14.26**
células B, **Fig. 14.16**
células T, 610, 615, 621-622, **Fig. 14.16**
células T_H1, 604-605
- Diabetes melito dependente de insulina ver Diabetes melito tipo 1
- Diacylglicerol (DAG), vias de sinalização, 232-234, **Fig. 6.17-6.18**
- Diálise de equilíbrio, 740-742, **Fig. A.11**
- Diapedese, 90-91, **Fig. 2.49**
ver também Extravasamento
- Dieta, doenças autoimunes, 632
- Diferenças no gênero, camundongos não-obesos (NOD), **Fig. 14.29**
- Diferenciação clonal, células B de memória, 442
- Difteria ver *Corynebacterium diphtheriae*
- Difteria-pertussis-tétano (DPT), vacina, 687, 689, 735
esquemas de vacinação, **Fig. 15.25**
ver também *Bordetella pertussis*, vacinas
- Dinâmica de populações, células B, **Fig. 7.39**
- Dipeptídeo muramilo, pouco adjuvante, 691
- Displasia ectodérmica hipo-hidrótica com imunodeficiência, 510
- Distribuição de Poisson, cultura por diluição limitante, 759
- Distrofia ectodérmica-candidíase-poliendocrinopatia autoimune (APECED), 296-298, 601, 625, **Fig. 14.4**
bases genéticas, 601, 625, **Fig. 14.30**
- Diversidade combinatória, 16-17, 119, 153-154
diversidade de TCRs, 158
estimativa, 153-154
- Diversidade juncional, 17, 153-154, **Fig. 4.8, Fig. A.13**
adições de nucleotídeos, 154-156
células B vs células T, **Fig. 4.28**
diversidade dos TCRs, 158
imunoglobulinas, **Fig. 4.8**
rearranjos não-produtivos, 155-156
subtrações de nucleotídeos, 155-156
mudança de leitura, 155-156
- DN1, células, desenvolvimento de células T, 278-280
- DN2, células, desenvolvimento de células T, 279-280
- DN3, células, desenvolvimento de células T, 279-280
- DN4, células, desenvolvimento de células T, 279-280
- DNA CpG não-metilado, como adjuvante, 691
- DNA de dupla fita, expressão do interferon, 94, **Fig. 2.53**
- DNA ligase IV, **Fig. 4.7**
recombinação V(D)J, 150
- DNA nuclear, apoptose, 362

- DNAase I, defeito gênico, **Fig. 14.32**
- Dobra de imunoglobulinas, definição, 117
- Doença autoimune sistêmica, 609-610
- Doença celíaca, 479-480, 558-559, 576-579, **Fig. 13.28**
- genética, 578-579
 - glúten, reconhecimento do, **Fig. 13.22**
 - patologia, 576-577, **Fig. 13.21, Fig. 13.24**
- Doença de Addison, genética, 627
- Doença de Crohn, 558-559, 588-589, **Fig. 13.33**
- citologia, **Fig. 13.34**
 - deficiência de CXCL8, 588-589
 - NOD2/CARD2*, gene, 588-589
 - resposta a bactérias comensais, 483
 - tratamento, 663
- Doença de Graves, 609, **Fig. 14.1**
- associação com o HLA, **Fig. 14.33**
 - autoanticorpos, 609, **Fig. 14.14, Fig. 14.21**
 - genética, 627
 - patogênese, 617-618, **Fig. 14.21, Fig. 14.23**
 - transferência intraútero, **Fig. 14.5**
 - transferência placentária, **Fig. 14.5, Fig. 14.14**
- Doença de Hodgkin, 309-311
- características celulares, **Fig. 7.41**
- Doença de Lyme
- desenvolvimento das doenças autoimunes, 634
 - evasão imune, 499-501
- Doença de Netherton, 557, **Fig. 13.5**
- Doença do sono, 498
- Doença do soro, 581-583, 620-621
- curso, **Fig. 13.27**
 - definição, 731
 - mecanismos, **Fig. 13.1**
 - pós-globulina antilinfócito, 659
- Doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD), 643-644, **Fig. 14.4**
- células T CD4 CD25, 606
 - depleção, 645
 - compatibilidade do MHC, 637
 - prevenção, eliminação de células T, 660-661
 - transplante de medula óssea, 523, **Fig. 12.15-12.16**
- Doença granulomatosa crônica, 48-49, 514-515, **Fig. 12.13**
- Doença hemolítica do recém-nascido, detecção pelo teste de Coombs, 743-744, **Fig. A.14**
- Doença hospedeiro-versus-enxerto (HVGD), transplante de medula óssea, 523, **Fig. 12.15-12.16**
- Doença intestinal inflamatória (IBD), 558-559
- bactéria comensal, 483
 - camundongo nocaute do fator de crescimento e transformação- β , 483
 - camundongo nocaute IL-10, 483
 - células TH1, 483
 - fator de necrose tumoral- α , 483
 - IL-12, 483
 - IL-23, 483
 - interferon- γ , 483
- Doenças autoimunes, 34-36, 597-652, **Fig. 14.1**
- agrupamentos familiares, 610
 - camundongos nocautes, 626-626, **Fig. 14.32**
 - classificação, 609-610, **Fig. 14.11**
 - órgão-específica, 689-610
 - patogênese, 615, **Fig. 14.19**
 - sistêmica, 609-610
 - crônicas, 613-615
 - definição, 597
 - detecção, 771-772
 - microscopia de imunofluorescência indireta, 772
 - diferença de gênero, 625, **Fig. 14.29**
 - distribuição geográfica, 632
 - etiologia *ver a seguir*
 - experimentos de transferência celular, **Fig. 14.13**
 - ignorância, 602
 - patogênese *ver a seguir*
 - prevalência, 598
 - transferência *in utero*, 611-612, **Fig. 14.5, Fig. 14.14**
 - tratamento, 662-670, **Fig. 15.11**
 - fármacos anti-inflamatórios, 663
 - fármacos imunossupressores, 663
 - imunoglobulina intravenosa, 617
 - terapia com anticorpos, 664-665
 - ver também* doenças específicas
- Doenças autoimunes, etiologia/patogênese, 607-615, **Fig. 14.16**
- antígenos intracelulares, 602
 - apoptose, 629, **Fig. 14.32**
 - apresentação do antígeno, **Fig. 14.32**
 - ativação de linfócitos, 602
 - ativação de macrófagos, 621-622
 - autoanticorpos *ver* Autoanticorpos
 - bases ambientais, 625
 - bases genéticas, 624-636, **Fig. 14.32**
 - Bcl-2, mutações, 606-607
 - camundongos nocautes, 626-627
 - CD22, mutações, 629
 - CD25, deficiência, 626
 - CTLA-4, genes nocautes, 627, 629, **Fig. 14.30**
 - defeitos no AIRE, 601, 625, **Fig. 14.30, Fig. 14.32**
 - DNase I, defeitos gênicos, **Fig. 14.32**
 - Fas, defeitos gênicos, 626, **Fig. 14.30, Fig. 14.32**
 - FasL, defeitos gênicos, **Fig. 14.32**
 - FOXP4, defeito gênico, **Fig. 14.30**
 - genes do MHC, 629-631
 - genes únicos, 625-626, **Fig. 14.30**
 - ITIM, mutações, 629
 - polimorfismos de nucleotídeos únicos, 627
 - receptor Fc, mutações, 629
 - células B, **Fig. 14.16**
 - células T, 615, 620-623, **Fig. 14.16**
 - células T CD4, 621-622
 - células T CD8, 621-622
 - ignorância, 602
 - complemento, 616-618, 629, **Fig. 14.32**
 - complexo de ataque à membrana, 617
 - defeitos na lectina ligadora de manose, **Fig. 14.32**
 - defeitos no TNF- α , **Fig. 14.32**
 - defeitos nos genes de cadeia ζ , **Fig. 14.32**
 - eliminação do antígeno, 629, **Fig. 14.32**
 - eventos externos, 632
 - extensão do epítipo, 613-615, **Fig. 14.18**
 - fármacos, 625
 - hipótese do Toll, 601-602
 - infecções, 609, 632-633, **Fig. 14.37-14.38**
 - desregulação da resposta imune, 632-633
 - doença de Lyme, 634
 - mimetismo molecular, 632-634, **Fig. 14.38**
 - inflamação, 620-623
 - inflamação inespecífica, 607-609
 - leucotrieno B4, 617
 - modelos animais, 607-609
 - toxinas, 632
 - vias de sinalização, 629, **Fig. 14.32**
- Doenças autoimunes órgão-específicas, 609-610
- Doenças autoinflamatórias, 586-588, **Fig. 13.33**
- ver também* doenças específicas
- Doenças de imunodeficiência primária, 505
- Doenças de imunodeficiência secundária, 505, 524-525
- ver também* doenças específicas
- Doenças diarreicas, mortalidade, **Fig. 11.2**
- Doherty, Peter, 203-204
- Domínio de ligação do peptídeo, receptores de células T, 205, **Fig. 5.21**
- Domínio de morte efetor (DED), 248, **Fig. 6.32**
- Domínio rico em glicolípido insolúvel em detergente (DIG) *ver* Balsas lipídicas
- Domínio Sushi, 80
- Domínios de interação de proteínas, 222
- Domínios de morte (DD), 247-248
- estrutura, 247-248
 - sinalização dos receptores semelhantes ao Toll, **Fig. 6.35**
 - vias de sinalização de apoptose, **Fig. 6.31**
- Domínios semelhantes a imunoglobulinas, 117-118
- CD4/CD8, **Fig. 3.24**
- Domínios V *ver* Regiões variáveis (imunoglobulinas)
- Drogas imunossupressoras, 35-36, 524-525, 654-659
- interleucina-2, efeitos, 344
 - transplante, 642-643
 - tratamento de alergias, 578-579
 - tratamento de doenças autoimunes, 663
- Drosophila melanogaster*, 719-721, **Fig. 16.7**
- células de gordura, 719-720
 - defensinas, 712-713, **Fig. 16.2**
 - diversidade da resposta imune, 709, 719-721
 - molécula de adesão da síndrome de Down (Dscam), 719-721, **Fig. 16.7**
 - receptores Toll, 54, 56, 712-714
 - sinalização, 713-715, **Fig. 16.3**
 - reconhecimento de bactérias gram-negativas, 715-716
 - resposta imune inata, 711-713
 - sistema do complemento, 716-717
 - via Imd (imunodeficiência), 715-716
- Duodecil sulfato sódico (SDS), purificação de proteínas, **Fig. A.19**
- E, selectina (CD62E)
- alojamento de leucócitos, 89, **Fig. 2.49**
 - características, **Fig. 2.47**
 - expressão, 325
 - expressão pelas células endoteliais, 422-423, 431, **Fig. 10.10**
 - extravasamento de leucócitos, 514
 - ligação ao CLA, **Fig. 10.10**
 - ligação ao sialil-Lewis^x, 514
 - recrutamento de linfócitos polimorfonucleares, 441
 - recrutamento de monócitos, 441
- E2A, 260-261, **Fig. 7.4**
- EBF (fator de células B precoces), 260-261, **Fig. 7.10**

- EBNA-1, latência do vírus Epstein-Baar, 499-500
- Eczema
- células T_H1 , 574-576
 - células T_H2 , 574-576
 - crônico, 574-576
 - fatores genéticos, 560
 - IL-12, 574-576
 - IL-18, 574-576
 - receptores semelhantes ao Toll, 574-576
- Edema, inflamação, 51-52
- Edema angioneurótico, hereditário, 78-79
- Editoração do peptídeo, HLA-DM, 194
- Editoração do receptor ver Células B, desenvolvimento
- Efalizumab, na terapia da psoríase, 666, **Fig. 15.9**
- Efeito do “espectador”, ativação de células T CD8, 434-436
- Ehrlich, Paul, 598
- ELAM-1 ver Selectina-E (CD62E)
- Elastase neutrofílica (ELA2), deficiência, 513
- Elemento de resposta Rev (RRE), 534, 535
- gene, **Fig. 12.24**
 - ligação ao Crm1, 535
- Eletroforese bidimensional em gel
- Eletroforese em gel de poliacrilamida (PAGE), 750-752, **Fig. A.19**
- ELISA ver Ensaio imunoenzimático (ELISA)
- ELISPOT
- caracterização de linfócitos, 759-760, **Fig. A.30**
 - citocinas, 767
 - problemas, 759-760
- Elk, fator de transcrição, vias de sinalização de células T, **Fig. 6.18**
- Encefalomielite autoimune experimental (EAE), 604-605, 611, **Fig. 14.13**
- anticorpo anti-TNF- α , 663
 - células T CD4 CD25, 606
 - experimentos de transferência celular, **Fig. 14.13**
 - patogênese, 433-434, **Fig. 14.19**
 - proteína básica da mielina, **Fig. 14.13**
 - tolerância oral, 669
- Endocardite bacteriana, 620-621
- Endocitose
- fagocitose, 409-410
 - internalização do antígeno, **Fig. 5.8**
 - mediada pelo receptor
 - processamento do antígeno, 190-191
 - vírus, **Fig. 9.25** - sistema imune de mucosa, 474
- Endocitose mediada pelo receptor, processamento do antígeno, 190
- Endonuclease apurínica/apirimidinica 1 (APE), 168-169
- introdução de mutação, **Fig. 4.24**
 - quebras na fita simples, 168-169
- Endopeptidase asparaginil, processamento de antígenos, 190-191
- Endossomas, **Fig. 5.1**
- compartimento MHC, **Fig. 5.10**
 - efeito das cloroquinas, 190-191
 - Leishmania*, 190
 - Mycobacterium*, 190
 - preparação do complexo peptídeo:MHC de classe II, **Fig. 5.10**
 - CLIP, **Fig. 5.9**
 - processamento do antígeno, 190-191, **Fig. 5.8**
- Endóstio, desenvolvimento de células B, 260-261
- Endotélio
- diapedese, 90-91, **Fig. 2.49**
 - rolamento dos leucócitos, 89-91, **Fig. 2.49**
- Endotélio vascular
- expressão da selectina-E, **Fig. 10.10**
 - expressão do CCL17, **Fig. 10.10**
- Endotoxinas, **Fig. 9.23**
- Engenharia genética, fragmentos de anticorpos, 115
- Ensaio de diluição limitante
- caracterização dos linfócitos, 757-759, **Fig. A.29**
 - compatibilidade do MHC, 644
 - distribuição de Poisson, 759
- Ensaio de imunoabsorção ligado à enzima em sanduíche (ELISAs) ver Ensaio imunoenzimático (ELISA), captura/sanduíche
- Ensaio de inibição competitiva, ensaio imunoenzimático, 738-739, **Fig. A.7**
- Ensaio de liberação- ^{51}Cr , proliferação de células T, 766, **Fig. A.39**
- Ensaio imunoenzimático (ELISA), 737-738, 742-744, **Fig. A.6**
- anticorpos anti-imunoglobulinas, 743-744
 - captura/sanduíche, 738
 - citocinas, 767
 - ensaio de inibição competitiva, 738-738, **Fig. A.7**
 - imuno-histoquímica vs., 749
 - padronização, 737-738
 - quantificação da imunidade protetora, 771-772
 - teste de HIV, 770-772
- Ensaio de proliferação
- caracterização dos linfócitos, 720-721, 765-766, 771-772, **Fig. A.37**, **Fig. A.39**
 - mitógenos, 765, **Fig. A.36**
- Entamoeba histolytica*, 474
- Enterotoxinas de estafilococos (SE), 207, **Fig. 5.22**, **Fig. 9.23**
- como superantígeno, 502
- Env*, gene/proteína, 497-532, **Fig. 12.24**
- Enxertos de pele, rejeição, agnatos, 720-721
- Enxertos singênicos, transplante, 636
- Enzimas
- como alérgenos, 556-557
 - funções protetoras, 47, **Fig. 2.6**
- Enzimas de reparo de DNA, recombinação V(D) J, 150
- Enzimas proteolíticas (proteases)
- clivagem de anticorpo, **Fig. 3.3**
 - processamento do antígeno, **Fig. 5.8**
- Eosinofilia
- definição, 567
 - infecções parasitárias, 413-414
 - Schistosoma mansoni*, 413-414
- Eosinófilos, 7, **Fig. 1.4**
- alergias, 567-568
 - asma, 572
 - reações alérgicas de fase tardia, 564-566, 570
 - ativação, 567-568
 - expressão de leucotrienos, 567
 - expressão de prostaglandinas, 567
 - IL-5, 357-358
 - liberação da proteína básica principal, 569
 - liberação de citocinas, **Fig. 13.13**
 - liberação de mediadores lipídicos, **Fig. 13.13**
 - liberação de quimiocinas, **Fig. 13.13**
 - liberação dos grânulos, 567-568, **Fig. 13.13**
 - pela IgE, 162
 - desenvolvimento, 567-568
 - progenitores, **Fig. 1.3**
 - distribuição nos tecidos, 567
 - funções efetoras, **Fig. 1.4**
 - infecções helmínticas intestinais, **Fig. 11.27**
 - infecções parasitárias, 409-410, **Fig. 9.33**
 - quimiotaxia, 567-568
 - ligação à quimiocina CC, 568
 - receptor de eotaxina (CCR3), 568
 - receptores Fc, 408, **Fig. 9.30**
 - expressão de Fc ϵ RI, 564-566, 569
 - receptores Fc γ , 162
 - recrutamento
 - ativação de mastócitos, 412-413
 - reações alérgicas, 564-566
 - regulação, 567-568
 - síntese de citocinas, 567
 - IL-4, 558-559
 - tecido linfóide associado ao intestino, 364
- Eotaxina
- 1 (CCL11), 568
 - 2 (CCL24), 568
 - 3 (CCL26), 568
 - ver CCL11 (eotaxina)
- Epinefrina, tratamento da alergia, 578-579
- Epitélio
- abertura, 420-421
 - aderência dos patógenos, 420-421
 - barreiras contra infecções, 43-48, **Fig. 2.7**
 - células T $\gamma\delta$, 101-102, **Fig. 7.23**
 - transporte de IgA, **Fig. 9.20**
 - vias de infecção, 43-46, 399-400, 420-421, **Fig. 2.2**, **Fig. 2.5-2.6**, **Fig. 10.2**
- Epitélio associado ao foliolar, placas de Peyer, 300-301
- Epitélio da mucosa,
- barreiras contra a infecção, 46-48, **Fig. 2.7**
 - vias de infecção **Fig. 2.2**, **Fig. 2.5**
- Epitélio reticular, timo, 275-276
- Epitopos, 17, **Fig. 1.15**
- conformacionais, 120
 - contínuos, 120
 - crípticos, 613-614
 - definição, 120, 740-741
 - descontínuos, 120
 - especificidade de vacinas tumorais, 683-684
 - lineares, 120
 - ϵ , cadeia, 113, 161
- Epstein-Barr, vírus (EBV), 498-500, **Fig. 10.16**
- anemia hemolítica autoimune, 632-633
 - CR2 (CD21), ligação, 498-499
 - ensaio de tetrâmeros de peptídeo:MHC, 762
 - evasão imune, **Fig. 12.5**
 - expressão de proteínas, evasão imune do tumor, 680, **Fig. 15.20**
 - latência, 498-500
 - receptores ITAM, 239-240
 - restrição do hospedeiro ao HLA, 207
 - síndrome linfoproliferativa ligada ao X, ver Síndrome linfoproliferativa ligada ao X
 - superantígenos, 207
 - transformação maligna, 499-500
- Equinodermas
- C3, 715-717, **Fig. 16.5**

- fator B, 716-717, **Fig. 16.5**
 receptor C3, 716-717, **Fig. 16.5**
 sistema do complemento, 715-717, **Fig. 16.5**
 Eritroblastose fetal, detecção pelo teste de Coombs, 744, **Fig. A.14**
 Eritrócitos, ver Células sanguíneas vermelhas
 Erk, cascata da quinase MAP, 235-236, **Fig. 6.20**
 Erp57, produção do complexo peptídeo:MHC de classe I, 188, **Fig. 5.5**
Escherichia coli
 entero-hemolítica, 476-477
 enteropatogênica, 476-477
 enterotoxina termolábil como adjuvante, 693
 via de infecção, 476-477
 via de infecção das mucosas, 695-696
 Esclerose múltipla, **Fig. 14.1**
 acetato de glatiramer, 669
 associação com o HLA, **Fig. 14.33**
 autoanticorpos, **Fig. 14.16**
 distribuição geográfica, 632
 genética, 627
 glicoproteína da mielina de oligodendrito, 621-622, **Fig. 14.19**
 modelo animal ver Encefalite experimental autoimune (EAE)
 patogênese, 621-622, **Fig. 14.19, Fig. 14.27**
 anticorpos, **Fig. 14.16**
 células B, **Fig. 14.16**
 células da microglia, 622
 células T, 620-622, **Fig. 14.16**
 células T_H1, 604-605
 inflamação, 622-623
 proteína básica da mielina, 604-605, 621-622, **Fig. 14.19**
 proteína proteolipídica, 621-622, **Fig. 14.19**
 tratamento
 anticorpos anti-CD4, 665
 Campath-1H, 665
 natalizumab, 664, **Fig. 15.8**
 Esfingolípídeos, balsas lipídicas, **Fig. 6.7**
 Esfingosina 1-fosfato (SIP), saída das células T dos linfonodos, 328-329
 Esfingosina 1-fosfato, regulação negativa do receptor, 328-329
 Especificidade do hospedeiro, agentes infecciosos/patógenos, 421-422
 Especificidade do MHC, seleção positiva de células T, 290-293
 Especificidade dupla, complexos
 peptídeo:TCRs:MHC, 133-134
 Esplenectomia, imunossupressão, 524-525
 Espondilite anquilosante
 associação com o HLA, **Fig. 14.33**
 tratamento de bloqueio do TNF- α
 Estabilização do RNA mensageiro, síntese de interleucina-2, 344
 Estafilococos, como bactéria extracelular, 41
 Estatinas
 propriedades imunomoduladoras, 667-668
 terapia da doença autoimune, **Fig. 15.11**
 Estômago, pH ácido, 47
 Estreptolisina, **Fig. 9.23**
 Estrutura da IgG, 113
 estrutura, 113-114
 recombinação V(D)J, cadeia pesada vs, 149-150
 substituta, **Fig. 7.7, Fig. 7.10**
 ver também Região constante (imunoglobulinas), cadeia leve (CL); κ , cadeia leve; λ ; Região variável (imunoglobulinas), cadeia leve (VL)
 Estudos familiares, doenças autoimunes, 610
 Ets-1, desenvolvimento das células T, 285-286, **Fig. 7.25**
 Evasão imune, 50-51, 419, 496-505
 adenovírus, 190
 citomegalovírus, 190
 doença de Lyme, 499-501
 exploração do patógeno, 499-501, **Fig. 12.5**
 herpes zoster (varicela zoster), 498-499
 imunossupressão, 502-504
 HIV ver AIDS; HIV
 inibição da inflamação, **Fig. 12.5**
 inibição peptídeo:MHC de classe I, 190
 latência, 498-500, **Fig. 12.4**
 Listeria monocytogenes, 368-371
 Neisseria gonorrhoeae, 498-499
 polimorfismo do MHC, 207-209
 Salmonella typhimurium, 498
 Streptococcus pneumoniae, 496
 Treponema pallidum, 499-501
 tumores ver Tumor
 variação antigênica, 496-499
 bactéria, 498-499
 deriva antigênica, 497, **Fig. 12.2**
 mudança antigênica, 497-498, **Fig. 12.2**
 rearranjos programados, 498-499, **Fig. 12.3**
 sorotipos, 496, **Fig. 12.1**
 tripanossomas, 498, **Fig. 12.3**
 vírus do herpes simples, 190, 498-499, **Fig. 12.4**
 vírus do mixoma de coelho, **Fig. 12.5**
 vírus do sarampo, 502
 vírus Epstein-Barr, 498-500
 Exantema de lúpus neonatal, **Fig. 14.14**
 Exclusão alélica
 cadeia leve (L) de imunoglobulinas, 267
 desenvolvimento das células B, 259-260, **Fig. 7.8**
 desenvolvimentos das células T, 285-286
 Exclusão isotípica, desenvolvimento de células B, 267-269
 Exonucleases, **Fig. 4.7**
 Exotoxinas, **Fig. 9.23**
 Expansão clonal, 23, 25
 desenvolvimento de células T, 324
 janela de tempo, 26
 Experimento de transferência celular, 769-770, 773, **Fig. A.42**
 células T CD4 CD25, 606
 encefalite autoimune experimental, **Fig. 14.13**
 memória imune, 441
 terapia tumoral, 670-672
 Expressão codominante, alelos do MHC, **Fig. 5.15**
 Expressão gênica, microarranjos de DNA, 768, **Fig. A.40**
 Extravasamento, 88-91, **Fig. 2.11-2.12, Fig. 2.49**
 aderência e rolamento, 513-514
 aderência firme, 513-514
 definição, 51
 integrina β 2, 514
 leucócitos, 88-91, **Fig. 2.49**
 ligação selectina-P:sialyl-Lewis_x, 514
 ver também Diapedese
 F(ab')₂, fragmentos, 115, **Fig. 3.3**
 ligação cruzada dos BCRs, **Fig. 6.11**
 Fab, fragmentos, 114, **Fig. 3.3**
 TCRs vs, 124-125, **Fig. 3.11**
 FACS ver Citometria de fluxo (FACS)
 FADD
 ligação ao TRADD, 248, **Fig. 6.32**
 sinalização do receptor do TNF, **Fig. 16.4**
 vias de sinalização da apoptose, 248, **Fig. 6.31-6.32**
 Fagócitos, 48-51, **Fig. 1.4**
 adesão ao endotélio, **Fig. 2.48**
 ativação/recrutamento, 87-88
 células TH1, 370-371
 complexo antígeno-anticorpo, 162
 deficiências, 513-515
 GM-CSF, 370-371
 IL-3, 370-371
 interações com anticorpo, 29, **Fig. 1.26**
 LPS, **Fig. 2.19**
 defeitos, doenças de imunodeficiências, 506, 513-515, **Fig. 12.13**
 fagolisossomas, 409-410
 fagossomas, 409-410
 funções efetoras, vermes parasitas, 409-410
 Invertebrados, 48-51
 ligação aos isotipos de imunoglobulinas
 produção de agentes bactericidas, **Fig. 2.6**
 produção de lactoferrina, **Fig. 2.6**
 produção de peptídeos antimicrobianos, **Fig. 2.6**
 produção de radicais de oxigênio, **Fig. 2.6**
 produtos tóxicos, 48-49, **Fig. 2.6**
 lisossomas, 409-410, **Fig. 2.6**
 quimiocinas, 82-86
 receptores, 48, 54
 ligação do isotipo, **Fig. 4.16**
 receptores Fc, 162, 408-410, **Fig. 9.32**
 receptores do complemento, 72-75, 377, **Fig. 2.37**
 reconhecimento dos patógenos, 48-49
 ver também tipos celulares específicos
 Fagocitose, 3, **Fig. 2.8**
 antígenos timo-independentes tipo 2, 408-409
 autoimunidade, 616
 cápsulas polissacarídicas, 408-410
 células apoptóticas, 365
 CR1, **Fig. 9.32**
 deficiências, **Fig. 12.7**
 definição, 48
 endocitose, 409-410
 mecanismo, 408-410
 processamento do antígeno, 190
 receptores Fc, 408-409
 ver também Opsonização
 Fagocitose mediada pelo receptor, captura do antígeno pelas células dendríticas, 331-332, **Fig. 8.12**
 Fagolisossomas, **Fig. 2.8**
 definição, 48
 fagócitos, 409-410
 Fagossoma, **Fig. 2.8**
 definição, 48
 fagócitos, 409-410
 Falência de múltiplos órgãos, 92, **Fig. 8.50**
 Fármacos
 alergia, 570-571
 mecanismos, **Fig. 13.1**

- autoimunidade, 634
resistência, infecção pelo HIV, 512, **Fig. 12.31**
ver também fármacos específicos
- Fármacos anti-inflamatórios, 654-656
tratamento de doenças autoimunes, 663
- Fármacos citotóxicos, 654-657
imunossupressão, 524-525
- Fas, ligante (CD178)
apoptose, 248, 363, **Fig. 6.31**
defeitos gênicos, **Fig. 14.32**
desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
expressão
células T CD4, 363
células T citotóxicas, 363
células T de memória, **Fig. 10.22**, **Fig. 10.25**
células T efectoras, **Fig. 10.22**
células T virgens, **Fig. 10.22**
células T_H1, 363
células T_H2, 363
sítios imunologicamente privilegiados, 603
função efetora de células T, 360-361
morte de bactérias intracelulares, **Fig. 8.43**
- Fator ativador de plaquetas (PAF)
inflamação, 52
liberação pelos eosinófilos, **Fig. 13.13**
mastócitos, 566-567, **Fig. 13.12**
- Fator B
ativação da convertase C3, 68-69
clivagem, **Fig. 2.32**
competição com o fator H, 80
equinodermas, 716-717, **Fig. 16.5**
evolução, **Fig. 16.11**
genes, **Fig. 5.13**
ligação ao C3b, **Fig. 2.34**
via alternativa do complemento, **Fig. 2.33**
- Fator D, **Fig. 2.26**
ativação da convertase C3, 68-69
clivagem do fator B, **Fig. 2.32**
deficiência, **Fig. 12.12**
relacionamento evolutivo, 71-72
via alternativa do complemento, **Fig. 2.33**
- Fator de aceleração e decaimento (DAF), **Fig. 2.26**
deficiência, 476
funções, 69, 71, 80, **Fig. 2.32**
regulação do complemento, **Fig. 2.42-2.43**
- Fator de células B precoce, 260-261, **Fig. 7.10**
- Fator de célula-tronco (SCF)
desenvolvimento de células B, 260-261, **Fig. 7.3**
desenvolvimento dos mastócitos, 564-566
- Fator de crescimento derivado de células estromais-1 (SDF-1) *ver* CXCL12 (fator de crescimento derivado de células estromais-1:SDF-1)
- Fator de crescimento e transformação- β (TGF- β)
camundongos nocautes, doença inflamatória intestinal, 483
defeitos nas doenças autoimune, **Fig. 14.31**
funções, **Fig. 8.34**
autotolerância, 424-425
desenvolvimento de células T_H17, 352, 428
desenvolvimento dos basófilos, 569
indução da tolerância da mucosa, 481, **Fig. 11.24**
inibição dos macrófagos, 368-369
mudança de isotipo, 391-392, 467-468, **Fig. 9.12-9.13**
sítios imunologicamente privilegiados, 604-605
- tolerância fetal, 646-647
tolerância oral, 478-479
- hipótese da contrarregulação, 562
receptor, 220
resposta a bactérias comensais, 481
síntese
câncer de ovário, 674-675
células T reguladoras, 352, 353
células T_H17, 423-424
células T_H2, 391-392, **Fig. 10.7**
linfoma de células B, 674-675
melanoma, 674-675
tumores, 674-675
- Fator de necrose tumoral (TNF), 82-83, 359-361
deficiência, desenvolvimento do baço, 301-302
desenvolvimento do tecido linfóide, **Fig. 7.37**
efeito dos tecidos linfóides periféricos, 300-302
estrutura, 359-360
síntese, macrófagos, 367
- Fator de necrose tumoral α (TNF- α)
bloqueio, 663-664
coadministração na terapia antiviral altamente ativa, 540
defeitos nas doenças autoimunes, **Fig. 14.31**
deficiência, *Mycobacterium*, 520
doença inflamatória intestinal, 483
funções efectoras, 88-93, **Fig. 2.51**, **Fig. 8.34**,
apoptose, 248, **Fig. 6.32**
ativação endotelial, 88, 441
desenvolvimento das células dendríticas foli-
culares, 301-302
desenvolvimento dos tecidos linfóides, **Fig. 7.37**
efeitos protetores locais, 90-92, **Fig. 2.50**
efeitos sistêmicos, 90-91, **Fig. 2.50**
hipersensibilidade de contato, 585, **Fig. 13.31**
infecções virais, **Fig. 2.55**
inflamação, 52
reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 13.27**, **Fig. 13.30**
recrutamento dos macrófagos, **Fig. 8.43**
rejeição crônica de enxertos, 642
resposta de fase aguda, 90-92
genes, **Fig. 5.13**
defeitos, **Fig. 14.32**
infecção helmíntica intestinal, 485
infecções, 422-423
resposta imune primária, **Fig. 2.55**
síntese, 360-361, **Fig. 2.21**
células T citotóxicas, 360-361, 365-366
células T_H1, 370-371
liberação induzida por patógenos, 82-83, **Fig. 2.44**
macrófagos, 368, **Fig. 8.42**
mastócitos, 412-413, 566-567, **Fig. 13.12**
- Fator de necrose tumoral β (TNF- β :linfotóxina α :LT- α), **Fig. 7.37**
cadeia proteica α , **Fig. 7.37**
funções, **Fig. 8.34**
funções efectoras, **Fig. 8.34**
desenvolvimento dos linfonodos, 301-302
genes, **Fig. 5.13**
morte de bactérias intracelulares, **Fig. 8.43**
reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 13.27**, **Fig. 13.30**
receptor, **Fig. 7.37**
- recrutamento dos macrófagos, **Fig. 8.43**
síntese, 360-361
células T citotóxicas, 365-366
células T_H1, 357-371
síntese por células B, 302-303
- Fator de transcrição AP-1
ativação, 234-236
cascata da MAP quinase, **Fig. 6.20**
expressão da IL-2, 238, **Fig. 6.23**
vias de sinalização de células T, **Fig. 6.18**
- Fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), 423-424
- Fator estimulante de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF)
características, 360
como adjuvante, 692
vacinas de DNA, 696-697, **Fig. 15.32**
desenvolvimento de basófilos, 569
efeitos, estimulação da medula óssea, 357-358
estrutura do receptor, 360
funções, **Fig. 8.34**
inflamação, 51
liberação pelos eosinófilos, **Fig. 13.13**
reações de hipersensibilidade do tipo IV, 585, **Fig. 13.27**, **Fig. 13.30**
recrutamento de fagócitos, 370-371
macrófagos, **Fig. 8.43**
síntese de IL-17, 423-424
síntese pelos mastócitos, **Fig. 13.12**
terapia tumoral, 685-686, **Fig. 15.24**
- Fator estimulante do crescimento das células pré-B (PBSF:SDF-1: CXCL12), **Fig. 2.46**
- Fator H, 69, 71, **Fig. 2.26**
regulação do complemento, 80, **Fig. 2.32**, **Fig. 2.42-2.43**
- Fator I, 78-80, **Fig. 2.26**
deficiência, 80
regulação do complemento, 69, 71, **Fig. 2.42**
- Fator nuclear de células T ativadas (NFAT)
ativação, 235-237
calcineurina, 233-234, **Fig. 6.21**
calmodulina, 233-234, **Fig. 6.21**
caseína quinase 2, 237
ciclosporina A, 233-234
FK506, 233-234
glicogênio sintase quinase 3, 237
expressão da IL-2, 238, **Fig. 6.23**
síntese da IL-2, 343-344
vias de sinalização de células T, 237, **Fig. 6.18**
- Fator P (properdina), **Fig. 2.26**
ativação do complemento, 69, 71
deficiência, 69, 71, **Fig. 12.12**
estabilização C3bBb, **Fig. 2.32**
via alternativa do complemento, **Fig. 2.33**
- Fator pulmonar semelhante ao Kruppel (LKL),
desenvolvimento das células T, **Fig. 7.25**
- Fator reumatoide
artrite reumatoide, 623, **Fig. 14.19**
como autoantígeno, 603
crioglobulinemia essencial mista, **Fig. 14.19**
- Fator-1 de células T (TCF-1), desenvolvimento de células T, 286-287, **Fig. 7.25**
- Fatores associados ao receptor de TNF (TRAFs), 360-361
- Fatores de crescimento
basófilos, 569

- mastócitos, 564-566
no desenvolvimento das células B precoces, **Fig. 7.3**
- Fatores de transcrição
ativação, **Fig. 6.19**
desenvolvimento de células B *ver* Desenvolvimento de células B
desenvolvimento de células T, **Fig. 7.25-7.26**
ver também fatores de transcrição específicos
- Fatores de troca de nucleotídeos guanina (GEFs)
ativação da proteína G pequena, **Fig. 6.5**
cascata da MAP quinase, **Fig. 6.19**
vias de sinalização, 224
- Fc, domínio
funções, 162-163
inativação pelos patógenos, 162
ligação à proteína A, 162
ligação à proteína D, 162
ligação à proteína G, 162
- Fc, fragmentos, 114, **Fig. 3.3**
- Fc, receptores, 162, 407-415
citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos, **Fig. 9.34**
definição, 408
especificidade de isotipo, 408-409, **Fig. 9.30**
estrutura, 408-409
expressão celular, 408
 basófilos, 408
 células dendríticas, 408
 células NK, 408-412
 eosinófilos, 408
 fagócitos, 162, 408-410, **Fig. 9.32**
 macrófagos, 162, 239-240, 408-410
 mastócitos, 408
 neutrófilos, 162, 239-240, 408-410
ITAMs, 239-240
ITIMs, 408-409
ligação à imunoglobulina, 162-163
ligação aos complexos imunes, **Fig. 9.14**, **Fig. 9.29**
ligação cruzada, **Fig. 9.31**
ligação livre vs. autoanticorpos, **Fig. 9.31**
mutação, 629
ver também receptores específicos
- Fc ϵ RI, 162, 411-413, **Fig. 9.30**
alergias, 555, 558-559
captura de IgE sem antígeno, 564-566
competição, tratamento da alergia, 580
expressão
 basófilos, 162, 411-412, 558-559, 564-566, 569
 eosinófilos, 162, 564-566, 569
 mastócitos, 162, 400, 411-413, 558-559, 564-567, **Fig. 9.35**
subunidade β , 559
suscetibilidade à asma, **Fig. 13.8**
vias de sinalização, 408-409
 ITAMs, **Fig. 6.27**
- Fc ϵ R2 (CD23), 564-566
- Fc α RI, **Fig. 9.30**
ligação à cápsula bacteriana, 408-409
vias de sinalização, 408-409
- Fc γ , receptores
ligação à capsula bacteriana, 408-409
vias de sinalização, 408-409
- Fc γ RI (CD64), **Fig. 9.30**
- Fc γ R2-A, **Fig. 9.30**
vias de sinalização, 408-409
- Fc γ R2-B
células B, 408-409
expressão celular, 408-409
isoforma B1, **Fig. 9.30**
isoforma B2, **Fig. 9.30**
ITIMs, **Fig. 6.29**
regulação dos complexos imunes, 408-409
- Fc γ R2-B1
ITIMs, 243-244
vias de sinalização, 408-409
- Fc γ R2-B2, vias de sinalização, 408-409
- Fc γ R3 (CD16), **Fig. 9.30**
células NK, 411-412
citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo, 411-412, **Fig. 9.34**
mastócitos, 411-412
vias de sinalização, ITAMs, **Fig. 6.27**
- FcRn, **Fig. 5.23**, **Fig. 9.21**
transporte placentário da IgG, 401
- Febre, 92, **Fig. 2.51**
 patogênese, **Fig. 2.51**
- Febre do feno, *ver* Rinite alérgica (febre do feno)
- Febre escarlantina, **Fig. 9.23**
- Febre glandular (mononucleose infecciosa) *ver* Vírus Epstein-Barr (EBV)
- Febre Hiberiana familiar, 587, **Fig. 13.33**
- Febre Mediterrânea familiar (FMF), 587, **Fig. 13.33**
- Febre reumática, 634
 antígenos de parede celular de estreptococos, **Fig. 14.9**
 infecções, **Fig. 14.37**
 patogênese, **Fig. 14.19**
- Febre tifoide *ver* *Salmonella typhi*
- Fenda de ligação do peptídeo *ver* Moléculas do MHC
- Ferimentos, 45, 51, **Fig. 2.2**
- Ferro, dieta de absorção, 209
- Ferrocene, ligação do anticorpo, **Fig. 3.8**
- Ficolinas, evolução, 717-718, **Fig. 16.11**
- Ficoll-Hypaque™, gradientes, 753-755, **Fig. A.24**
- Fígado
 resposta de fase aguda, 92, **Fig. 2.52**
 transplante, **Fig. 14.45**
 fetal, linfopoiese, 257
- Fito-hemaglutinina (PHA), **Fig. A.36**
- FK506 *ver* Tacrolimus (FK506)
- Flagelina
 ligação ao receptor semelhante ao Toll-5, 474
 salmonella typhimurium, 498
- Flexibilidade, imunoglobulinas, 115-116, **Fig. 3.4**
- FLICE, *ver* Caspase-8 (FLICE)
- FLT3
 hematopoiese, 259-260
 vias de sinalização, 220
- Fluoresceína, 748-749, **Fig. A.17**
- Fluorocromos, corantes fluorescentes, 748-749, **Fig. A.17**
ver também corantes específicos
- Fluxo sanguíneo, resposta inflamatória, 52
- FMet, peptídeos, 250-251
- f-Met-Leu-Phe (fMLP), 84-86
 receptor, 55-56, 84-86
- fMLP, receptor, 250-251
- Foco primário, células B, **Fig. 9.7**
- Folhas linfoides periarteriares (PALS), 20-21, **Fig. 1.19**
- Folículos esplênicos, plasmoblastos, 437
- Folículos linfoides, 19, **Fig. 1.18**, **Fig. 9.9**
 baço, **Fig. 1.19**
 células B, 19
 centros germinais *ver* Centros germinais linfonodos, **Fig. 9.9**
 primários, 386-387, **Fig. 9.9**, **Fig. 10.14**
 retenção do antígeno, 435-436
 secundários, **Fig. 1.18**, **Fig. 9.9**
 solitários, tecido linfóide associado ao intestino, 460-463
- Folículos secundários, centros germinais, 386-387
- Forças de Van der Waals, interações antígeno-anticorpo, 121, **Fig. 3.9**
- Forças eletrostáticas, complexo antígeno-anticorpo, 121, **Fig. 3.9**
- Forças hidrofóbicas, interações antígeno-anticorpo, 121-122, **Fig. 3.9**
- Fos, fator de transcrição, vias de sinalização de células T, **Fig. 6.18**
- Fosfatase de células T (TCPTP), vias de sinalização de citocinas, 247
- Fosfatidilinositol, balsas lipídicas, **Fig. 6.7**
- Fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato (PIP₃), 225
- Fosfatidilinositol 3-OH quinase (PI-3 quinase), 225
 BCRs, vias de sinalização, 239
 complexo correceptor de células B, **Fig. 6.25**
 sinalização do receptor semelhante ao Toll, 249
- Fosfatidilinositol quinases, transdução de sinal, 225
- Fosfatidilinositol-3, 4-bisfosfatase (PIP₂)
 células T, **Fig. 6.18**
 transdução de sinal, 225, **Fig. 6.17**
- Fosfolipase C (PLC), via de sinalização GPCR, 251-252
- Fosfolipase C- γ (PLC- γ), 232-234, **Fig. 6.16**
 ativação, 233-235
 quinase Tec, 233-235, **Fig. 6.16**
 células T, **Fig. 6.18**
 produção da molécula sinalizadora, **Fig. 6.17**
- Fosforilase de nucleotídeos purina (PNP)
 deficiência, 515-517
- Fosforilcolina, 93
- Fosfotirosina, transdução de sinal, 222
- FOXN1, mutações, 518-519
- FoxP3,
 camundongos nocaute, 563
 células T reguladoras, 352-353, 424-425
- FoxP4, gene, IPEX, **Fig. 14.30**
- Fractalquina (CXC3CL1), 84-86, **Fig. 2.46**
 características, **Fig. 2.46**
- FTY720, 664
 mecanismos de ação, 329
- Funções, seleção de células T positivas, 291-294, **Fig. 7.30**
 células T
 CD4 *ver* CD4
 CD8 *ver* CD8
 desenvolvimento, 277
 ver também correceptores específicos
- Fv, cadeia única (scFv), 115
- Fyn, tirosina quinase
 desenvolvimento de células T, 285-286, **Fig. 7.25**
 ITAMs, 239, **Fig. 6.24**
 TCRs, vias de sinalização de, 231, **Fig. 6.12**, **Fig. 6.18**
 vias de sinalização de células B, **Fig. 6.24**, **Fig. 6.26**

- γ , cadeias ver Cadeias pesadas (H), imunoglobulinas G, proteína, 250-252
 pequena ver Proteína G, pequena recrutamento para a membrana, 225
- $\gamma\delta$, células T ver Células T, $\gamma\delta$
- $\gamma\delta$, receptor de células T (TCR) $\gamma\delta$ ver Receptores de células T (TCR), $\gamma\delta$
- Gag, gene/proteína, 532, 534, **Fig. 12.24-12.25**
- Galactosil ceramida, transmissão do HIV, 530
- Galinhas
 diversificação de anticorpos, **Fig. 4.26**
 rearranjo dos genes de imunoglobulinas, 724-725, **Fig. 16.10**
- GALT ver Tecido linfóide associado ao intestino (GALT)
- Gangrena gasosa, **Fig. 9.23**
- Gastroenterite, 421-422
- GATA-2, desenvolvimento das células B, **Fig. 7.10**
- GATA-3
 desenvolvimento das células T, 285-286, **Fig. 7.25**
 desenvolvimento das células T_H2 , 351
- GEFs, vias de sinalização de células T, **Fig. 6.18**
- Gene-alvo, 775-776, **Fig. A45**
- Gene de resposta imune (Ir)
 defeitos, 201-202
 ver também MHC (complexo de histocompatibilidade principal)
- Genes candidatos, alergias, 558-560
- Genes do MHC de classe III, **Fig. 5.11**, **Fig. 5.13**
- Genes letais recessivos, camundongos nocautes, 777, **Fig. A47**
- Genes nocautes ver Camundongos nocautes
- Genes recessivos, defeitos, doenças de imunodeficiências, 506-507
- GFP, proteína fluorescente verde, microscopia de fluorescência, 749
- Giardia lamblia*, 485-486
- Glândula tireoide, doença autoimune ver Doença de Grave; Tireoidite de Hashimoto
- Glândulas exócrinas, síntese/secreção de IgA, 400
- Glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3), ativação do NFAT, 237
- Glicolipídeos, balsas lipídicas, **Fig. 6.7**
- Glicoproteína variante-específica (VSG)
 rearranjos gênicos, 498, **Fig. 12.3**
 tripanossomas, 498, **Fig. 12.3**
- Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), deficiência, 514-515, **Fig. 12.13**
- Glicosilase DNA-uracilo (UNG), 168-169
 deficiência, mudança de isotipo, 173-174
 introdução de mutação, **Fig. 4.24**
- Gliomas, antígenos tumorais, **Fig. 15.17**
- Globulina antilinfócitos (ALG), 659, 665
- Glomerulonefrite, lúpus eritematoso sistêmico, 406-407, **Fig. 14.25**
- Glomerulonefrite pós-estreptocócica, 632-633
- Glúten, doença celíaca, 576-579, **Fig. 13.22**
- GlyCAM-1
 alojamento de células T, **Fig. 8.5**
 células T virgens, **Fig. 8.8**
 vênulas endoteliais altas, 325
- Golgi, aparelho de, **Fig. 5.1**
 células T efectoras, **Fig. 8.32**
- Gonorréia ver *Neisseria gonorrhoeae*
- Gowans, James, 14
- gp100
 antígenos tumorais, **Fig. 15.17**
 como antígeno do melanoma, 678-679
- gp120 ver HIV
- gp160, **Fig. 12.25**
- gp41, 529, **Fig. 12.20**, **Fig. 12.23**
 anticorpos, 536-537
- gp75, como antígeno de melanoma, 678-679
- GPR-2 ver CCR10 (GPR-2)
- Gráfico de variabilidade
 moléculas do MHC, **Fig. 5.18**
 regiões variáveis de anticorpo, 117-118, **Fig. 3.6**
- Granulinsina, células T citotóxicas, 364, **Fig. 8.37**
- Granulócitos, 7, **Fig. 1.3**
 efeitos da ciclosporina A/tacrolimus, **Fig. 15.3**
 progenitores, **Fig. 1.3**
 receptores do complemento, **Fig. 2.37**
 recrutamento, Selectina-E, 441
 ver também células específicas
- Granulomas, 370-371
 células TH2, 370-371
 esquistossomíase, 504
 formação, **Fig. 8.44**
- Granzima B, células T, **Fig. 10.22**
- Granzimas, 364
 ação da Caspase-3, 364-365
 células T citotóxicas, 364, **Fig. 8.37-8.38**
 desenvolvimento das células T, **Fig. 7.46**
- Grb2
 recrutamento, 242-243
 transdução de sinal, **Fig. 6.3**
- GRO α , quimiocina (CXCL1), características, **Fig. 2.46**
- GRO β , quimiocina, características, **Fig. 2.46**
- Grupo sanguíneo Rhesus (Rh)
 anemia hemolítica autoimune, **Fig. 14.19**
 incompatibilidade
 detecção, 744
 teste de Coombs, 744, **Fig. A.14**
- H, cadeias pesadas de imunoglobulinas, 15-16, 113, **Fig. 3.1-3.2**
 α , cadeia, 113, 161, **Fig. 4.16**
 δ , cadeia, 113, 160-161, **Fig. 4.16**
 expressão gênica, **Fig. 4.18**
 expressão primária, 160
 organização genômica, 162-163, **Fig. 4.17**
 desenvolvimento de células B, **Fig. 7.6**, **Fig. 7.45**
 editoração do receptor, 271
- ϵ , cadeia, 113, 161, **Fig. 4.16**
 organização genômica, **Fig. 4.17**
 região de troca (S_ϵ), **Fig. 4.27**
- γ , cadeia, 113, 161, **Fig. 4.16**
 isotipos de anticorpos, 113
 organização genômica, **Fig. 4.17**
 vias de sinalização, **Fig. 6.27**
 região de troca (S_γ), **Fig. 4.27**
- isotipos, 113
 diferenciação, 160-161
 ver também isotipos específicos
- rearranjos gênicos, ver Rearranjos gênicos, imunoglobulinas
- segmentos gênicos, 147, 153-154, **Fig. 4.12**
 construção, **Fig. 4.2**
 números, **Fig. 4.3**
 organização genômica, 162-163, **Fig. 4.4**
- H-2, genes, **Fig. 5.11**
- H2-M3, 208-209
- H5N1, gripe aviária, 693-694
- Haemophilus*
 polissacarídeo capsular, 690
 produção da proteína D, 162
- Haemophilus influenzae* tipo B, vacina/vacinação, 687, 690, **Fig. 9.5**
 esquemas, **Fig. 15.25**
- Haptenos, 732-733
 ligação à proteína, 381-382
 ligação de anticorpos, **Fig. 3.8**
 flexibilidade das moléculas, 116
 proteínas carreadoras, 733
 resposta de anticorpos, 381-382
- Helmintos, infecções
 intestinal, 474, 483-486, **Fig. 11.26**
 balanço T_H1/T_H2 , 484
 células NK, 485
 células NK reguladoras, 485
 células T reguladoras, 485-486
 células T_H2 , 483-486
 eosinófilos, **Fig. 11.27**
 fator de necrose tumoral- α , 485
 imunoglobulina E, 484, **Fig. 11.27**
 infecções crônicas, 485-486
 interleucinas, 484-485, **Fig. 11.27**
 mastócitos de mucosa, 484-485, **Fig. 11.27**
 protease de mastócitos de mucosa, 484
 renovação de células epiteliais, 485-486, **Fig. 11.27**
 resposta a citocinas, 484, **Fig. 11.27**
 resposta imune, **Fig. 11.27**
 prevalência de alergia, 562
- Hemácias, **Fig. 1.3**
 eliminação dos complexos imunes, **Fig. 9.29**
 expressão do MHC, **Fig. 3.27**
 infecção por *Plasmodium*, 136-137
 receptores do complemento, **Fig. 2.37**
- Hemaglutinina
 filamentosa, vacina pertussis, 689
 ver *Vírus da influenza*
- Hematopoietina, 359-360
 família de citocinas, 82-83
 família de receptores, **Fig. 8.35**
 ver também tipos específicos
- Hemoglobinúria paroxística noturna, 79, 81, 476
- Heparina, mastócitos, **Fig. 13.12**
- Hepatite B, mortalidade, **Fig. 11.2**
- Hepatite C, AIDS, 538-539
- Hepatócitos
 expressão do MHC, **Fig. 3.27**
 resposta de fase aguda, 92
- Heptâmero, sequência, **Fig. 4.5**
- recombinação V(D)J, 147-148
- HER-2/neu (c-ErbB), **Fig. 15.17**
 adenocarcinomas, 676-677
 câncer de mama, 680-681
- Hera venenosa, dermatite de contato, 585-586, **Fig. 13.32**
- Herpes vírus, exploração da resposta imune, 501, **Fig. 12.5**
- Herpes zoster (varicela zoster), **Fig. 10.16**
 latência, 498-499
- Herpesvírus, mediador da entrada (HVEM), 243-244, **Fig. 7.37**

- Heterozigiosidade, polimorfismo do MHC, 199-200
- HEVs *ver* Vênulas endoteliais altas (HEVs)
- HFE, gene, 209, **Fig. 5.23**
absorção da dieta de ferro, 209
- Híbridomas, anticorpos monoclonais, 745-746
- Hidrofobicidade, complexo peptídeo:MHC de classe I, 130, 132
- 21-hidrolase, gene, **Fig. 5.13**
- Hiperimunização, definição, 732-733
- Hipermutação somática, 167, 169-171, **Fig. 4.21, Fig. 4.25**
CDRs, 390-391
CDR1, **Fig. 4.25**
CDR2, **Fig. 4.25**
CDR3, **Fig. 4.25**
- células B, 388-391
células B de memória, 442-444
células T *vs.*, **Fig. 4.28**
produção de células B autorreativas, 602, **Fig. 14.6**
- células T, células B *vs.*, **Fig. 4.28**
- centros germinativos, 386-391, 435-436, **Fig. 9.11**
- definição, 143
- deletéria, eliminação por fagocitose, 388-390
- evolução, 724-726
- geração da diversidade, 153-154, **Fig. A.13**
- mecanismo de ação, 168-169, **Fig. 4.24**
- mutações de ponto, 388-389
- resposta imune secundária, **Fig. 10.18**
resposta imune primária *vs.*, 442-443
- seleção negativa, 389-391
- seleção positiva, 389-391
- Hipersensibilidade de contato, 585-586, **Fig. 13.28**
células T, 585-, **Fig. 13.31**
CXCL10 (IP-10), 585
CXCL11 (IP-9), 585
CXCL11, **Fig. 13.31**
CXCL8, 585, **Fig. 13.31**
CXCL9, 585, **Fig. 13.31**
etiologia, **Fig. 13.31**
fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos, 585
IIs, 585, **Fig. 13.31**
interferon- γ , 585, **Fig. 13.31**
TNF- α , 585, **Fig. 13.31**
- Hipersensibilidade do tipo tardia *ver* Reações de hipersensibilidade tardia, tipo IV
- Hipersensibilidade imediata *ver* Reações de hipersensibilidade do tipo I
- Hipoglicemia, patogênese, **Fig. 14.23**
- Hipótese da higiene, 561-563, **Fig. 13.9**
células T $_{H2}$ em neonatos, 561
correlações negativas, 562
doenças autoimunes, 632
- Hipótese da regulação contrária, 562-563
- Hipótese do Toll, etiologia/patogênese de doenças autoimunes, 601-602
- Hipoxantina-aminopterina-timidina (HAT), meio, **Fig. A.15**
- Histamina
extravasamento de leucócitos, 88
inflamação, 438
liberação, 566-567
mastócitos, 412-413, **Fig. 13.12**
reações alérgicas imediatas, 569-570
- HIV, 34-35, 528-530
CCL3 (MIP-1 α), 536-537
círculos de excisão do rearranjo do receptor de células T, 540
clados, 525-526
com tropismo para linfócitos, 529
correceptores, 529
estrutura, **Fig. 12.20**
genoma, 529, 532, **Fig. 12.24**
gp120, 529, 532, **Fig. 12.20, Fig. 12.23**
anticorpos, 536-537
infecção pelo HIV, 529, 532, **Fig. 12.23**
ligação ao CD4, 529
ligação ao CDR, 120
ligação ao DC-SIGN, **Fig. 12.21**
ligação de anticorpos, **Fig. 3.8**
- integrase, 528-529
isolamento, 525-526
principais grupos, 525-526
Isolados R5, 529
protease, 532
proteínas, 534-535, **Fig. 12.24-12.25**
pró-vírus, 532
replicação, 534-535
reservatórios, 535-536
células T CD4, 535-536
taxa de mutação, 529
transcrição do RNA, 532, **Fig. 12.25**
fatores de transcrição das células do hospedeiro, 534-535
transcriptase reversa, 528-529, 532
transmissão
amamentação, 527-528
contato sexual, 529
deficiência de CCR5, 530-532
deficiência de correceptor de macrófagos, 530-532
preferências de correceptores, 529
tropismo celular, 529
vacinas, 541-543
infecções crônicas, 699
necessidade, **Fig. 15.26**
superinfecção, 541-542
vacinação profilática, 541-542
vacinas de DNA, 536-537, 541-542
vacinas de subunidades, 541-542
vacinas vivas atenuadas, 536-537
variabilidade genética, 525-526
variantes, ligação ao receptor de quimiocinas, 529
- HLA (antígeno leucocitário humano, 197-198)
associação a doenças autoimunes, 629-631, **Fig. 14.33**
genes, **Fig. 5.11**
homozigiosidade, infecção pelo HIV, 530
infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
ver também MHC (complexo de histocompatibilidade principal)
- HLA-A, 197-198
alelos, **Fig. 5.14**
- HLA-A2, infecção pelo HIV
- HLA-B, 197-198
alelos, **Fig. 5.14**
associação com doenças, 207
- HLA-B27
associação com doenças autoimunes, **Fig. 14.33**
curso da infecção pelo HIV, 530
- HLA-B35, curso da infecção pelo HIV
- HLA-B53, associação com malária, 695
- HLA-B57, curso da infecção pelo HIV, 530
- HLA-C, 197-198, **Fig. 5.23**
alelos, **Fig. 5.14**
- HLA-DM
editoração do peptídeo, 194
função
função TAP *vs.*, 194
liberação do complexo peptídeo:MHC-CLIP, 192-194
genes, 199, **Fig. 5.11**
indução pelo interferon- γ , 194
interação, 192-194
preparação do complexo peptídeo:MHC de classe II, **Fig. 5.10**
regulação, HLA-DO, 194
- HLA-DO
genes, 199, **Fig. 5.11**
interação do complexo peptídeo:MHC de classe II, 194
regulação do HLA-DM, 194
- HLA-DP, 197-198
alelos, **Fig. 5.14**
- HLA-DQ, 197-198
alelos, **Fig. 5.14**
associação com o diabetes melito tipo 1, 630-631, **Fig. 14.36**
- HLA-DQ2, doença celíaca, 576-579
- HLA-DR, 197-198
 α , **Fig. 5.14**
alergia ao polen, 560
 β , **Fig. 5.14**
monomorfismo da cadeia α , 200-201
variação alélica, **Fig. 5.18**
- HLA-DR2, associação com doenças autoimunes, **Fig. 14.33**
diabetes melito tipo 1, 630-631, **Fig. 14.35**
- HLA-DR3, associação com doenças autoimunes, **Fig. 14.33**
diabetes melito tipo 1, 630-631, **Fig. 14.34**
- HLA-DR4, associação com doenças autoimunes, **Fig. 14.33**
diabetes melito tipo 1, 630-631, **Fig. 14.34**
- HLA-DR5, associação com doenças autoimunes, **Fig. 14.33**
- HLA-E, 209, 211-212, **Fig. 5.23**
- HLA-F, 211-212, **Fig. 5.23**
- HLA-G, 211-212, **Fig. 5.23**
- HPV-16 *ver* Vírus do papiloma humano 16 (HPV16)
- HSA, desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
- HV4, ligação ao superantígeno, 206-207
- HVEM, desenvolvimento dos linfonodos, 301-302
- I, antígeno, **Fig. 14.19**
- I-CAD, **Fig. 6.31, Fig. 6.33**
- ICAM-1 *ver* Molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1:CD54)
- ICAM-2 *ver* Molécula de adesão intracelular-2 (ICAM-1:CD102)
- ICAM-3 *ver* Molécula de adesão intracelular-3 (ICAM-1:CD50)
- ICOS *ver* Coestimulador induzível (ICOS)
- Icosomas, **Fig. 9.5**
- Identificação gênica, 752-754

- Ig ver Imunoglobulinas
- Ig α (CD79 α) ver Células B, desenvolvimento
- Ig β (CD79 β) ver Células B, desenvolvimento
- IgM ligada à membrana, cadeia acessória invariável, **Fig. 6.9**
- estrutura, 113-114
 - μ , cadeia, 113, 161, **Fig. 4.16**
 - desenvolvimento de células B, **Fig. 7.6, Fig. 7.45**
 - expressão gênica, **Fig. 4.18**
 - organização genômica, **Fig. 4.17**
 - pré-BCR, **Fig. 7.7**
 - região de troca (S_{μ}), **Fig. 4.27**
 - recombinação V(D)J, cadeia leve vs., 149-150
 - região variável ver Região variável (imunoglobulinas) cadeia pesada (V_H)
 - transmembrana vs. Secretada, 162-164
 - ver também Região constante (imunoglobulinas)
- IgNAR, peixes cartilagosos, 725-726
- Ignorância, desenvolvimento de células B, **Fig. 7.12**
- Ikaros
- desenvolvimento das células B, **Fig. 7.4, Fig. 7.10**
 - desenvolvimento das células T, 285-286, **Fig. 7.25**
- I κ B, sinalização do receptor semelhante ao Toll, **Fig. 6.36, Fig. 16.3**
- I κ B quinase (IKK), ativação do fator de transcrição NF κ B, 238, **Fig. 6.22**
- IKK γ (NEMO)
- ativação do fator de transcrição NF κ B, **Fig. 6.22**
 - deficiência, 510
 - Mycobacterium*, 520-521
 - sinalização do receptor do TNF, **Fig. 16.4**
 - sinalização do receptor semelhante ao Toll, **Fig. 6.36, Fig. 16.3**
- I μ d (imunodeficiência), via, 715-716
- Imunidade mediada por células, 321-376
- células T efectoras ver células T específicas
 - células T $_H$ 1, 352
 - definição, 322, 770
 - infecções específicas, **Fig. 10.16**
 - mecanismos, 31-33
 - quantificação, 770-772
 - resposta de anticorpos vs., 687-688, 692
- Imunidade mediada por células T ver Imunidade mediada por células
- Imunidade protetora, 2, 438
- avaliação, 768-769
 - componentes, **Fig. 10.17**
 - contra patógenos específicos, **Fig. 10.16**
 - quantificação, 771-772
 - transferência, 769-770, **Fig. A.42**
- Imunização
- adotiva, **Fig. A.42**
 - definição, 770
 - ativa, 770
 - campanhas bem-sucedidas, **Fig. 1.35**
 - definição, 731
 - dose do antígeno, 734
 - em massa, 36-38
 - na infância, 36-38
 - passiva, **Fig. A.42**
 - definição, 403, 770
 - primária, 26, 732-733, **Fig. 1.24**
 - secundária, 26, **Fig. 1.24**
- trato gastrointestinal, 734
- vias, 734
- ver também Vacinação
- Imunoblotting (Western Blotting), 751-752, **Fig. A.21**
- Imunodeficiência, 34-35, 505-544
- antígenos específicos, **Fig. 1.34**
 - baixos níveis de anticorpos, 507-510
 - classificação, 505
 - definição, 495
 - deteção, 770-772
 - diagnóstico
 - doenças secundárias, 467-468, 524-525
 - etiologia
 - defeitos em genes recessivos, 506-507
 - defeitos nas células B, 508-510
 - defeitos nas células fagocíticas, 506, 513-515, **Fig. 12.13**
 - defeitos nas células T, 510-511, 514-517
 - deficiência de citocinas, 506
 - deficiência do complemento, 476-477, 506, **Fig. 12.12**
 - primária, 505
 - secundária, 505, 524-525
 - infecções, 505-506
 - curso, **Fig. 10.3**
 - recorrentes, 505-506
 - produção de imunoglobulina neonatal, 509, **Fig. 12.10**
 - riscos das vacinas vivas atenuadas, 693
 - terapia
 - terapia gênica somática, 523-525
 - transplante de medula óssea, 523-525, **Fig. 12.16**
 - ver também Resposta imune, falhas; doenças específicas
- Imunodeficiência combinada severa (SCID), 514-518, **Fig. 12.7**
- autossômica, 516-517
 - camundongo *scid*, 152-153
 - definição, 514-515
 - sensibilidade à radiação (RS-SCID), 152-153
 - transplante de medula óssea, 523-525
- Imunodeficiência combinada severa ligada ao X (SCID ligada ao X), 514-517, **Fig. 12.14**
- fêmeas portadoras, 515-516
 - resposta de anticorpos, 515-516
- Imunodeficiência e displasia ectodérmica hipodérmica ligada ao X, 250-251
- Imunodeficiência ligada ao X (*xid*)
- Imunodeficiência variável comum (CVID), 396, 511, **Fig. 12.7**
- Imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX), 625, **Fig. 14.30**
- Imunoelektroforese, agamaglobulinemia de Bruton ligada ao X
- Imunogenética reversa, 753-754, **Fig. A.23**
- desenvolvimento de vacinas, 694-695, **Fig. 15.31**
 - Leishmania, 695
 - malária, 694-695, **Fig. 15.31**
- Imunógenos, definição, 731
- Imunoglobulina A (IgA), 111-113
- características, 399-400, **Fig. 4.16**
 - deficiência, 470
 - dimerização, 164, 166, **Fig. 4.20, Fig. 9.20**
 - transporte epitelial, 164
- distribuição, **Fig. 9.19, Fig. 9.22**
- estrutura, 161, **Fig. 4.17**
- cadeia J, 164, 400, **Fig. 4.20, Fig. 9.20**
- cadeia pesada, 113
- forma secretada vs. de membrana, 164
- região constante da cadeia pesada, 160-161
- funções efectoras, **Fig. 9.19**
- bloqueio da adesão bacteriana, 404
 - neutralização de toxinas, 403
 - neutralização de vírus, 403-404
- receptores Fc, **Fig. 9.30**
- secretora, 400-401, 466-469
- componente secretor, 400, 467-468, **Fig. 9.20**
 - estrutura, 466-467
 - ligação ao muco, 469
 - neutralização de lipopolissacarídeo, 469
 - produção de células B-1, 469
 - secreção hepatobiliar, 469, **Fig. 11.14**
 - sítios, 400-401
- síntese
- poliadenilação, **Fig. 4.18**
 - regulação por citocinas, **Fig. 9.13**
 - sítios, 400-401
- subclasses, **Fig. 4.16**
- transporte
- epitelial, 400-401, **Fig. 9.20**
 - mucosa, 162
 - receptor poli-Ig, 400
- troca de isotipo para, 467-468
- Imunoglobulina D (IgD), 111-113
- células B virgens, 160, 162-163, 390-391
 - distribuição, **Fig. 9.19**
 - estrutura, 161, **Fig. 4.17**
 - cadeia pesada, 113, 160-161
 - expressão, 162-163
 - coexpressão IgM, 162-163, **Fig. 4.18, Fig. A.13**
 - desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
 - na superfície celular, **Fig. A.13**
 - funções efectoras, **Fig. 9.19**
 - propriedades, **Fig. 4.16**
- Imunoglobulina E (IgE), 111-113
- bloqueio, tratamento da alergia, **Fig. 13.25**
 - características, 399-400
 - distribuição, **Fig. 9.19**
 - distribuição seletiva, **Fig. 9.22**
 - estrutura, 161, **Fig. 4.17**
 - cadeia pesada, 113, 160-161
 - funções efectoras, **Fig. 9.19**
 - ativação de basófilos, 162
 - ativação de células efectoras, 162
 - ativação de eosinófilos, 162
 - ativação de mastócitos, 162, **Fig. 9.35**
 - defesa de parasitas, 556
 - infecções helmínticas intestinais, 484, **Fig. 11.27**
 - reações de hipersensibilidade do tipo I, **Fig. 13.1**
 - resistência a infecção parasitária, 412-414
 - tolerância oral, 478-479
- ligada à célula, alergia, 554, 564-566
- mudança de isotipo, 558-559
- produção, 516-564
- basófilos, 558-559
 - dirigida pelas células T $_H$ 2, 556
 - mastócitos, 558-559, **Fig. 13.6**
 - regulação de citocinas, **Fig. 9.13**

- propriedades, **Fig. 4.16**
 receptores Fc, **Fig. 9.30**
- Imunoglobulina G (IgG), 111-113
 características, 399-400, **Fig. 4.16**
 distribuição, **Fig. 9.19**, **Fig. 9.22**
 estrutura, 113, 161, **Fig. 3.2**, **Fig. 4.17**
 cadeia leve, 113
 cadeia pesada, 113, 160-161
 pontes dissulfídicas, 113
- funções efectoras, **Fig. 9.19**
 ativação do complemento, **Fig. 9.28**
 desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
 ligação ao C1q, **Fig. 9.28**
 neutralização de toxinas, 402-403, **Fig. 9.24**
 neutralização de vírus, 403-404
 reações de hipersensibilidade do tipo II, **Fig. 13.1**
 reações de hipersensibilidade do tipo III, **Fig. 13.1**
- ligação ao C1q
 regulação da expressão, **Fig. 4.27**
 por citocinas, **Fig. 9.13**
 resposta a autoantígenos, 616
 subclasses, 111-113, 160, **Fig. 4.16**
 ver também classes específicas
 transporte, **Fig. 9.21**
 leite materno/colostró, 401
 mucosa, 162
 placenta, 401
 transplacentária, 509
- Imunoglobulina G1 (IgG1)
 distribuição, **Fig. 9.19**
 funções, **Fig. 9.19**
 opsonização, 408-409
 receptores Fc, 162, **Fig. 9.30**
 regulação pelas citocinas, **Fig. 9.13**
- Imunoglobulina G2 (IgG2)
 distribuição, **Fig. 9.19**
 funções, **Fig. 9.19**
 receptores Fc, **Fig. 9.30**
- Imunoglobulina G2a (IgG2a), regulação pelas citocinas, **Fig. 9.13**
- Imunoglobulina G2b (IgG2b), regulação pelas citocinas, **Fig. 9.13**
- Imunoglobulina G3 (IgG3)
 distribuição, **Fig. 9.19**
 funções, **Fig. 9.19**
 opsonização, 408-409
 receptores Fc, 162, **Fig. 9.30**
 regulação pelas citocinas, **Fig. 9.13**
- Imunoglobulina G4 (IgG4)
 distribuição, **Fig. 9.19**
 funções, **Fig. 9.19**
 receptores Fc, **Fig. 9.30**
- Imunoglobulina M (IgM), 111-113, 398-400
 afinidade, 398-400
 avidéz, 398-400
 células B virgens, 160, 162-163, 390-391
 conformações, **Fig. 9.27**
 controle do rearranjo dos genes Ig, **Fig. 7.7**
 desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
 distribuição, **Fig. 9.19**, **Fig. 9.22**
 estrutura, 161, **Fig. 4.17**
 cadeia pesada, 113, 160-161
- expressão, 162-163
 células B B-1 (células B CD5), **Fig. 2.62**
 células B-1 (células CD5⁺), 398-400
 coexpressão com IgD, 162-163, **Fig. 4.18**, **Fig. A.13**
 forma secretada vs. de membrana, 162-164, **Fig. 4.19**, **Fig. A.13**
 poliadenilação, **Fig. 4.18**
 regulação pelas citocinas, **Fig. 9.13**
- funções efectoras, **Fig. 9.19**
 ativação do complemento, 398, **Fig. 9.27-9.28**
 ligação ao Cq1, **Fig. 9.28**
 ligada à membrana, **Fig. 6.5**
 natural, 102-103
 peixes cartilaginosos, 725-726
 polimerização, 164, 166, **Fig. 4.20**
 propriedades, **Fig. 4.16**
 receptores Fc, **Fig. 9.30**
 resposta a autoantígenos, 616
- Imunoglobulina W (IgW), peixes cartilaginosos, 725-726
- Imunoglobulinas (Ig), 9
 alotipos, **Fig. 7.8**
 células B virgens, 390-391
 definição, 111
 diversidade, 143-156, **Fig. A.13**
 conversão gênica, **Fig. 4.26**
 definição, 143
 evolução, 724-726
 hipermutação somática *ver* Hipermutação somática
 produção de, 153-154
 recombinação somática *ver* Recombinação somática
 teoria da diversificação somática, 143
 teoria germinativa, **Fig. 4.12**
- estrutura, **Fig. 1.13**, **Fig. 3.2**
 cadeias leves *ver* Cadeias leve (L), imunoglobulinas
 cadeias pesadas *ver* Cadeias pesadas (H), imunoglobulinas
 cilindros β , 117
 folhas β , 117
 região constante *ver* Região constante (imunoglobulinas)
 regiões de troca, **Fig. 4.27**
 regiões variáveis (V) *ver* Regiões variáveis (imunoglobulinas)
 sítios de ligação do antígeno, 15
 evolução, 723-725
- Invertebrados, 719-721
- flexibilidade, 115-116
- genes, mudanças no desenvolvimento das células B, **Fig. 4.28**
- ligados à membrana (mIg), 143
 células plasmáticas, **Fig. 9.8**
 ligação a antígenos específicos, **Fig. 8.15**
 síntese, **Fig. 4.19**
 ver também Receptores de células B (BCRs)
- meia-vida, **Fig. 4.16**
- níveis séricos, **Fig. 4.16**
- peso molecular, **Fig. 4.16**
- receptores poliméricos (receptor poli-Ig), **Fig. 9.20**
- secretora,
 síntese, **Fig. 4.19**
 transmembrana vs., 162-164
 ver também Imunoglobulina A (IGA)
- segmentos gênicos, 16
 superfamílias, 117-118
 ação das células NK, **Fig. 2.56**
 evolução, 723-725
 moléculas de adesão, **Fig. 8.7**, **Fig. 17**
 transmembrana, secretada vs., 162-164
 ver também Anticorpos; Receptores de células T (TCRs)
- Imuno-histoquímica, 749
- Imunoprecipitação, 699-700, 750-751, **Fig. A1.9**
- Imunoproteossoma, 185
- Imunorregulação, 34-36
 mastócitos, 567
- Imunossupressão
 drogas citotóxicas, 524-525
 esplenectomia, 524-525
 evasão imune dos tumores, 674-675, **Fig. 15.14**
 evasão imune *ver* Evasão Imune
 infecções oportunistas, 654-655
 leucemias, 524-525
 linfomas, 524-525
 tuberculose, 524-525
 tumores hematopoiéticos, 524-525
 vírus do sarampo, 524-525
 vírus Espstein-Barr, **Fig. 12.5**
 ver também doenças específicas
- Imunotoxinas, 682
- Inativação (anergia) *ver* Anergia
- Indoleamina 2, 3-dioxygenase (IDO)
 células T reguladoras, 563
 hipótese da contrarregulação, 562-563
- Infarto do miocárdio, ativação de doença autoimune, 604-605
- Infecção pelo HIV
 AIDS, progressão para, 526-529, 538-539
 indivíduos soronegativos, 528-529
 não-progressores de longo tempo, 528-529
 células T CD4, 535-537, **Fig. 12.23**
 mecanismos de perda, 528-529
 números, 527-528
 curso da infecção, 535-539, **Fig. 12.19**, **Fig. 12.28**
 latência clínica (período assintomático), 527-529, **Fig. 12.18**, **Fig. 12.28**
 mutações, 536-537
 soroconversão, 527-528, 536-537, **Fig. 12.28**
 variação genética do hospedeiro, 530, **Fig. 12.22**
- epidemiologia, 525-526, **Fig. 12.17**
- mortalidade, **Fig. 11.2**
- resposta imune, 535-539, **Fig. 12.28**
 anticorpos, **Fig. 3.8**, **Fig. 12.28**
 células T CD8, 527-528, 535-537, **Fig. 12.28**
 problemas com a imunidade protetora, 541-543
 quimiocinas, 536-537
- terapia antirretroviral, 536-541, **Fig. 12.29**
 dinâmica das células CD4, 540
 inibidores da transcriptase reversa, 538-539, **Fig. 12.29**
 inibidores de protease, 538-539

- resistência a fármacos, 540-541, **Fig. 12.31**
 terapia combinada, 541, **Fig. 12.28**
 terapia antirretroviral altamente ativa, 538-540, **Fig. 12.28**
 células T CD4, 539
 coadministração de citocinas, 540
 eliminação do HIV, 539
 teste
 ensaio do tetrâmero peptídeo:MHC, 762
 RIA/ELISA, 770-772
 vias de infecção, 476, 527-528
 transporte de células dendríticas, 529-530, **Fig. 12.21**
 ver também AIDS
 Infecção respiratória aguda, **Fig. 11.2**
 Infecções, 420-440
 alojamento de monócitos, 422-423
 alojamento de neutrófilos, 422-423
 artrite de Lyme, **Fig. 14.37**
 artrite reativa, 632-633, **Fig. 14.37**
 artrite reumatoide
 ativação das APCs, 422-424
 ativação de macrófagos, 422-423
 ativação do complemento, 422-423
 autoimunidade **ver** Doenças autoimunes, etiologia/patogênese
 crônica, formação de granuloma, **Fig. 8.44**
 curso, 420-423
 aguda típica, **Fig. 10.1**
 doença perceptível, 421-423
 imunodeficiência, **Fig. 10.3**
 local de estabelecimento da infecção, 420-422
 dano aos tecidos, 421-422
 fases, **Fig. 2.6**, **Fig. 10.2**
 febre reumática, **Fig. 14.37**
 inflamação, 10-12, 422-423, **Fig. 1.8**
 latência, 421-422
 oftalmia simpática, **Fig. 14.37**
 resolução, 439
 dependência do patógeno, 437-439
 resposta imune induzida, 81-103
 rotas, 43-46, **Fig. 2.2**
 barreiras epiteliais, 43-48, **Fig. 2.7**
 dispersão sanguínea, 421-422
 TNF- α , 422-423
 Infecções fúngicas, 1, 41
 imunodeficiência, 506
 mecanismos imunes, **Fig. 10.16**
 Infecções oportunistas, 502
 AIDS **ver** AIDS
 imunossupressão, 654-655
 transplante de medula óssea, 644
 Infecções parasitárias, 1
 apresentação de antígenos por células dendríticas, 333-334
 eosinofilia, 413-414
 eosinófilos, 409-410
 mastócitos, 412-414
 resposta de IgE, 412-414, 556
 ver também infecções específicas
 Infecções recorrentes, doenças de imunodeficiências, 505-506
 Infecções zoonóticas, 43-44
 Infectividade, agentes/patógenos infecciosos, 420
 Inflamação, 10-12, 438, **Fig. 1.8**
 alergia crônica, 570
 citocinas, 11
 complemento, 11, 74-75, 422-423, **Fig. 2.39**
 relacionamento evolutivo, **Fig. 2.35**
 doenças autoimunes, 613-614, 620-623, **Fig. 14.17**
 não-específicas, 607-609
 edema, 51-52
 esclerose múltipla, 622-623
 fisiológica, sistema imune de mucosa, 486-487
 formação do granuloma, **Fig. 8.44**
 histamina, 438
 inespecífica, doenças autoimunes, 607-609
 infecções, 10-12, 50-52, 422-423, **Fig. 1.8**
 inibição, **Fig. 12.5**
 Listeria monocytogenes, 433-435
 início, **Fig. 2.11**
 local
 ativação de mastócitos, 412-413
 sistema imune de mucosa, 474-476
 macrófagos, 11, 50-51
 mecanismos/características clínicas, **Fig. 1.8**
 neutrófilos, 11
 patofisiologia, **Fig. 1.8**
 prevenção, bactérias comensais, 482, **Fig. 11.25**
 rejeição crônica de enxertos, 642
 resposta imune inata
 Infliximab, tratamento da artrite reumatoide, 663
 Infusão de linfócitos do doador (DLI), tratamento da leucemia mieloide crônica, 680
 Inibidores da transcriptase reversa, infecção pelo HIV, 538-539, **Fig. 12.29**
 Inibidores de enzimas, como alérgenos, 557
 Inibidores de protease, infecção pelo HIV, 538-539
 Inibidores de serina proteinases (serpinas), 78-79
 Injeção
 intradérmica (i.d.), 734
 intramuscular (i.m.), 734
 intravenosa (i.v.), 734
 subcutânea (s.c.), antígenos, 734
 Inosina monofosfato desidrogenase, 656-657
 Inositol trifosfato, vias de sinalização, **Fig. 6.17**
 células T, 232-233, **Fig. 6.18**
 Insetos, picadas/veneno, **Fig. 2.2**
 Instrução, definição, 322, 732-733
 Insulina, autoanticorpos, 609
 Integrina $\alpha_4\beta_1$
 circulação dos linfócitos MALT, 465-466, **Fig. 11.11-11.12**
 desenvolvimento de células B, 393-394
 ligação ao natalizumab, 664, **Fig. 15.8**
 Integrina $\alpha_4\beta_2$, extravasamento de leucócitos, 514
 Integrina $\alpha_4\beta_7$ (molécula-1 associada à lâmina própria)
 ativação de células B, 467-468
 células T de mucosa, 465-466, 470
 ligação ao natalizumab, 664
 Integrina $\alpha_E\beta_7$, linfócitos intraepiteliais, 471
 Integrina $\alpha_M\beta_2$ **ver** CD11b:CD18 (integrina $\alpha_M\beta_2$:Mac-1)
 Integrinas, 88, **Fig. 2.47**
 adesão dos leucócitos ao endotélio, **Fig. 2.48**
 características, **Fig. 2.47**
 deficiências hereditárias, 88
 estrutura, 326
 cadeias α , 326
 cadeias β_2 , 326
 interação com os leucócitos, **Fig. 8.7**
 alojamento, 324-325
 células T, **Fig. 8.6**
 extravasamento/diapedese, 90-91, 324-325, 514, **Fig. 2.47**, **Fig. 8.4**
 ligação ao Natalizumab, 664, **Fig. 15.8**
 terapia das doenças autoimunes, **Fig. 15.11**
 Interações antígeno-anticorpo, 117-124
 anticorpos monoclonais, 119-120
 aspectos estruturais, **Fig. 3.8**
 CDRs, 119-120
 complexos **ver** Complexos imunes
 diversidade, 111-112, 143
 forças envolvidas, 121-124, **Fig. 3.9**
 contribuição total, 121-122
 forças de van der Waals, 121
 hidrofóbicas, 121-122
 interações eletrostáticas, 121
 lisozimas, 121-122
 pontes de hidrogênio, 121
 interações com o receptor Fc, **Fig. 9.31**
 ligação TCRs:peptídeo:MHC vs., 133-134
 linhagens tumorais secretoras de anticorpos, 119-120
 mudanças conformacionais, 120
 rompimento, 120
 sítio de ligação do antígeno, 111, 117-120
 regiões determinantes de complementariedade **ver** Regiões determinantes de complementariedade (CDRs)
 ver também Região variável (imunoglobulinas)
 Interferon(s), 94-96, 359
 células dendríticas plasmacitoides, 335-337
 estimulação do proteossoma, 183-184
 expressão
 DNA de dupla fita, 94, **Fig. 2.53**
 MDA-5, 94
 RIG-I, 94
 formação do granuloma, **Fig. 8.44**
 indução da cadeia α do MHC de classe I, 198-199
 indução do gene da β_2 -microglobulina, 198-199
 receptor, 94
 regulação das moléculas do MHC de classe II, 198-199
 terapia de doenças autoimunes, **Fig. 15.11**
 Interferon- α (IFN- α), 94-96
 ações antivirais, 94, **Fig. 2.54-2.55**
 ativação de células NK, 95-97, **Fig. 2.55**
 camundongos nocautes, imunoevasão tumoral, 671-673
 células dendríticas plasmacitoides, **Fig. 8.11**
 produção pelas células dendríticas, 335-336
 resposta imune primária, **Fig. 2.55**
 transcrição gênica, 198-199
 Interferon- β (IFN- β), 94-96
 ações antivirais, 94, **Fig. 2.54-2.55**
 ativação de células NK, 95-97, **Fig. 2.55**
 células dendríticas plasmacitoides, **Fig. 8.11**
 resposta imune primária, **Fig. 2.55**
 transcrição gênica, 198-199

- Interferon- γ (IFN- γ), 94-96
 camundongos nocautes, imunoevasão dos tumores, 671-673
 defeitos nas doenças autoimunes, **Fig. 14.31**
 deficiência, 520-521
 doença celíaca, 576-577
 doença inflamatória intestinal, 483
 funções efetoras
 ativação de macrófagos, 367, 368, **Fig. 8.41**
 aumento no processamento de antígenos, 185-186
 desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
 desenvolvimento de células T_H1, 350, 557
 desenvolvimento de células T_H2, 427, **Fig. 10.7**
 diferenciação de células T CD4, **Fig. 10.5**
 diferenciação de células T_H1/T_H2, 350-351, 428-431, **Fig. 10.8**
 estímulo da síntese de interleucina-2
 expressão do HLA-DM, 194
 expressão do MHC, 137-138
 hipersensibilidade de contato, 585, **Fig. 13.31**
 indução de alergias, 430-431
 morte de bactérias intracelulares, **Fig. 8.43**
 mudança de isotipo, 391-392, **Fig. 9.13**
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 13.27, Fig. 13.30**
 hipótese da contrarregulação, 562
 infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
 receptor, 360, **Fig. 8.41**
 síntese
 células dendríticas, 335-336
 células NK, 199
 células T CD4, 357-358
 células T CD8, 199, 357-358, 365-368
 células T de memória, **Fig. 10.22**
 células T de mucosa, 470
 células T efetoras, **Fig. 10.22**
 células T NK, 102-103, 428-429
 células T virgens, **Fig. 10.22**
 células T_H1, 199, 350, 357-358, 367-369
 regulação, 357-358
 transcrição gênica, 198-199
 Interleucina-1 (IL-1), 82-83
 antagonista na terapia das doenças autoimunes, **Fig. 15.11**
 funções efetoras, **Fig. 2.44, Fig. 2.51**
 produção, **Fig. 2.21**
 rejeição crônica de enxertos, 642
 resposta de fase aguda, 92
 tratamento da artrite reumatoide, 663
 Interleucina-10 (IL-10)
 camundongos nocautes, doença inflamatória intestinal, 483
 defeitos das doenças autoimunes, **Fig. 14.31**
 funções efetoras, **Fig. 8.34**
 células T, **Fig. 7.46**
 células T NK, 102-103
 células T_H1, **Fig. 10.7**
 células T_H2, 557
 supressão de células T, 353-354
 tolerância fetal, 646-647
 hipótese da contrarregulação, 562
 infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
 síntese
 células dendríticas, 427
 células dendríticas de mucosa, 486-487
 células T de mucosa, 470
 células T reguladoras, 352, 353
 células T_H2, 357-358, 557, **Fig. 10.7**
 Interleucina-12 (IL-12), 82-83
 deficiência, 550-521
 doença inflamatória intestinal, 483
 eczema, 574-576
 estrutura, **Fig. 10.11**
 funções efetoras, **Fig. 2.44**
 ativação de células NK, 96-97
 desenvolvimento de células T_H2, 427
 diferenciação de células T_H1, 557-559, **Fig. 10.12**
 diferenciação de células T_H1/T_H2, 350-351, 425-427, 432-433, **Fig. 10.5**
 indução de tolerância de mucosa, **Fig. 11.24**
 infecções virais, **Fig. 2.55**
 regulação de células T_H1, 433-434, **Fig. 10.12**
 resposta imune primária, **Fig. 2.55**
 síntese, **Fig. 2.21**
 células dendríticas, 427
 células dendríticas plasmacitoides, 336-337
 estimulação por *Mycobacterium*, 520-521
 macrófagos, 477-478
 sistema imune de mucosa, 477-478
 Interleucina-13 (IL-13)
 asma alérgica, 573
 características, 360
 dermatite atópica, 575-576
 funções efetoras
 células T_H2, 557-559
 mudança de isotipo, 558-559
 infecções helmínticas intestinais, 484-485, **Fig. 11.27**
 inibidores, tratamento das alergias, 580
 síntese
 basófilos, 569
 células T_H2, 357-358, 557-559
 mastócitos, 566-567, **Fig. 13.12**
 Interleucina-15 (IL-15)
 desenvolvimento das células T, 254-255, 279-280
 estrutura do receptor, 360
 receptores, mutações, 514-516
 sobrevivência das células T de memória, 447-448, **Fig. 10.24**
 Interleucina-17 (IL-17)
 funções efetoras, 423-424
 síntese de CXCL2, 423-424
 síntese de CXCL8, 423-424
 síntese de G-CSF, 423-424
 síntese de GM-CSF, 423-424
 síntese de IL-6, 423-424
 hipersensibilidade de contato, 585, **Fig. 13.31**
 síntese, células T_H17, 352, 423-424
 Interleucina-18 (IL-18)
 deficiência, dermatite atópica, 575-576, **Fig. 13.19**
 eczema, 574-576
 sistema imune de mucosa, 477-478
 Interleucina-2 (IL-2)
 como adjuvante, 693
 defeitos nas doenças autoimunes, **Fig. 14.31**
 efeito da rapamicina, 659
 efeito de fármacos imunossupressores, 344
 efeitos da ciclosporina A/tacrolimus, 656-657
 expressão
 fator de transcrição AP-1, 238, **Fig. 6.23**
 fator de transcrição NF- κ B, 238, **Fig. 6.23**
 NFAT, 238, **Fig. 6.23**
 funções efetoras, **Fig. 8.34**
 ativação de células T, 278-280, **Fig. 8.21, Fig. 8.25**
 ativação de células T CD8, 350
 balanço de células T_H1/T_H2, 428-431, **Fig. 10.8**
 desenvolvimento de células T, 343
 síntese
 CD28, 343-344
 células T, 343-344, 350, **Fig. 8.21**
 células T CD4, 357-358
 células T_H1, 350, **Fig. 8.43**
 estabilização do mRNA, 344
 fator nuclear de células T ativadas, 343-344
 NF- κ B, 343-344
 regulação, 357-358
 terapia antirretroviral altamente ativa, coadministração, 540
 Interleucina-2, receptor (CD25)
 afinidade moderada, **Fig. 8.21**
 alta afinidade, **Fig. 8.21**
 células CD8 de memória, 449
 defeitos na cadeia γ , **Fig. 12.14**
 ver também Imunodeficiência combinada severa ligada ao X (SCID ligado ao X)
 deficiência, 625-626
 desenvolvimento de células T, 278-280, **Fig. 7.20, Fig. 7.24, Fig. 7.46**
 estrutura, 360, **Fig. 8.20**
 mutações, 514-516
 síntese
 células T ativadas **Fig. 8.21**
 células T de memória, **Fig. 10.22**
 células T efetoras, 343, **Fig. 10.22**
 células T virgens, **Fig. 10.22**
 desenvolvimento de células B, **Fig. 7.6**
 Interleucina-22 (IL-22), síntese por células T_H17, 423-425
 Interleucina-23 (IL-23)
 doença inflamatória intestinal, 483
 estrutura, **Fig. 10.11**
 funções efetoras
 regulação de células TH17, 432-433
 sinalização da STAT, 432-434
 Interleucina-3 (IL-3)
 características, 360
 defeitos nas doenças autoimunes, **Fig. 14.31**
 funções efetoras, **Fig. 8.34**
 desenvolvimento de basófilos, 569
 estímulo da medula óssea, 357-358
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 13.27**
 recrutamento de fagócitos, 370-371
 recrutamento de macrófagos, **Fig. 8.43**
 infecções helmínticas intestinais, 484, **Fig. 11.27**
 receptor, 360
 síntese
 eosinófilos **Fig. 13.13**
 mastócitos, **Fig. 13.12**
 Interleucina-4 (IL-4)
 características, 360
 dermatite atópica, 575-576

- efeitos da rapamicina, 659
- funções efectoras, **Fig. 8.34**
- ativação da quinase Janus, 558-559
- ativação de células B, **Fig. 9.3**
- desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
- desenvolvimento de células T_H2 , 351-352, 427, 557
- diferenciação de células T CD4, **Fig. 10.5**
- inflamação, 51
- mudança de isotipo, 391-392, 558-559, **Fig. 9.12-9.13**
- genes de suscetibilidade à asma, **Fig. 13.8**
- infecções helmínticas intestinais, 484
- inibidores, tratamento das alergias, 580
- receptor
- estrutura, 360
- mutações, 514-516
- suscetibilidade à asma, **Fig. 13.8**
- síntese
- basófilos, 558-559, 569
- células T auxiliares, **Fig. 9.6**
- células T CD4, 357-358
- células T NK 102-103, 427-429
- células T_H2 , 350, 357-358, 391-392, 557-559
- eosinófilos, 558-559
- mastócitos, 427, 558-559, 566-567, **Fig. 13.6, Fig. 13.12**
- regulação, 357-358
- tolerância fetal, 646-647
- Interleucina-5 (IL-5)
- características, 360
- funções efectoras, **Fig. 8.34**
- células B, **Fig. 9.3**
- células B-1, **Fig. 2.62**
- células T_H2 , 557
- desenvolvimento de basófilos, 569
- estimulação da medula óssea, 357-358
- estimulação de eosinófilos, 357-358
- mudança de isotipo, **Fig. 9.13**
- infecções helmínticas intestinais, 484, **Fig. 11.27**
- inibidores, tratamento das alergias, 580
- receptor, 360
- secreção de células T de mucosa, 470
- síntese
- células T_H2 , 357-358, 391-392, 557-559
- eosinófilos, **Fig. 13.13**
- mastócitos, **Fig. 13.12**
- Interleucina-6 (IL-6), 82-83
- efeitos da rapamicina, 659
- funções efectoras, **Fig. 2.44, Fig. 2.51**
- células B, **Fig. 9.3**
- desenvolvimento de células plasmáticas, 386-387
- desenvolvimento de células T_H17 , 352
- hipersensibilidade de contato, 585
- indução de células T_H17 , 428
- resposta de fase aguda, 92, **Fig. 2.52**
- síntese, **Fig. 2.21**
- células T_H17 , 423-424
- IL-17, 423-424
- terapia antirretroviral altamente ativa, coadministração, 540
- Interleucina-7 (IL-7)
- defeitos nas doenças autoimunes, **Fig. 14.31**
- desenvolvimento de células B, **Fig. 7.3**
- homeostase de células T, 307-308
- receptor
- defeitos de cadeia α , 515-516
- desenvolvimento de células B, 259-261, **Fig. 7.6, Fig. 7.45**
- estrutura, 360
- mutações, 514-516, **Fig. 12.14**
- subunidade- α (CD127), 445-446, **Fig. 10.23**
- sobrevivência de células T de memória, 447-448, **Fig. 10.24**
- Interleucina-8 (IL-8) *ver* CXCL8 (interleucina-8)
- Interleucina-9 (IL-9)
- asma alérgica, 573
- funções efectoras, células T_H2 , 557
- infecções helmínticas intestinais, 484, **Fig. 11.27**
- receptor
- estrutura, 360
- mutações, 514-516
- síntese, células T_H2 , 357-358, 557
- Interleucinas (ILs), 82-83
- defeitos nas doenças autoimunes, **Fig. 14.31**
- definição, 356-357
- ver também tipos específicos*
- Intolerância, 575-577
- Intoxicação alimentar, **Fig. 9.23**
- Invertebrados, fagócitos, 48-51
- IP-10 *ver* CXCL10 (IP-10)
- IP-9 (CXCL11) *ver* CXCL11
- IPEX (imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X), 625, **Fig. 14.30**
- Ir, genes *ver* MHC (complexo de histocompatibilidade principal)
- IRAK, **Fig. 16.3**
- sinalização do receptor semelhante ao Toll, **Fig. 6.35**
- IRF-3, sinalização do receptor semelhante ao Toll, **Fig. 6.36**
- Isoeletrofocalização (IEF), heterogeneidade de anticorpos, 745
- Isotipos, 28, 111-113
- definição, 160
- distribuição, **Fig. 9.19**
- distribuição seletiva, **Fig. 9.22**
- distribuição/função, 398-407
- especificidade do receptor Fc, 408-409, **Fig. 9.30**
- estrutura, **Fig. 4.17**
- formação de polímeros, **Fig. 4.20**
- funções efectoras, 162, **Fig. 9.19**
- persistência no plasma, 736
- propriedades, **Fig. 4.16**
- proteínas de transporte, 400-402
- resposta imune secundária, **Fig. 10.18**
- ver também isotipos específicos*
- ITAMs
- ativação da Syk/ ZAP-70, **Fig. 6.16, Fig. 6.24**
- células B *ver* Receptores de células B (BCRs), vias de sinalização
- células T *ver* receptores de células T (TCRs), vias de sinalização
- estrutura, 228-229
- neutrófilos, 239-240
- NKG2D, 100-101
- receptores, vírus Epstein-Barr, 239-240
- receptores ativadores de morte, **Fig. 6.27**
- receptores Fc, 239-240, **Fig. 6.27**
- receptores virais, 239-240
- ITIMs, 242-244
- CD22, 244
- células B *ver* Receptores de células B (BCRs), vias de sinalização
- células NK, 244
- células T *ver* Receptores de células T (TCRs), vias de sinalização
- CTLA-4 (cd152), 242-243
- definição, 242-243
- estrutura, 242-243
- mutações, 629
- PD-1 (morte celular programada-1), 243-244
- quinase Tec
- receptores Fc, 408-409
- Fc γ RIIB-1, 243-244
- recrutamento do SHIP, 242-243
- recrutamento do SHP, 242-243
- sinalização
- atenuador de linfócitos T e B, 243-244
- CTLA-4, 243-244
- ITK, quinase, 233-234
- Itk *ver* Receptores de células T (TCRs), vias de sinalização
- J, cadeia, 164, 166, 400, **Fig. 4.20, Fig. 9.20**
- J, segmentos gênicos de ligação
- definição, 145
- TCR, **Fig. 4.9, Fig. 4.12**
- cadeia α , 156, 158, **Fig. 4.11-4.12**
- cadeia β , 156, **Fig. 4.11-4.12**
- cadeia δ , **Fig. 4.11**
- cadeia γ , **Fig. 4.11**
- J, segmentos gênicos de ligação, imunoglobulinas
- cadeia leve, **Fig. 4.2**
- cadeia pesada, 153-154, **Fig. 4.2**
- adições dos nucleotídeos N, 154
- ligação dos segmentos gênicos D (diversidade), 146, 154
- controle dos rearranjos, **Fig. 4.5**
- ligação dos segmentos gênicos V, recombinação somática, 145
- número de cópias, **Fig. 4.3**
- organização genômica, **Fig. 4.4**
- JAK, Quinases de Janus (JAKs)
- ação do interferon, 94-96
- ativação da STAT-6, 558-559
- ativação pela interleucina-4, 558-559
- defeitos gênicos, **Fig. 12.14**
- definição, 245
- sinalização
- vias de sinalização, **Fig. 6.30**
- vias de sinalização de citocinas, **Fig. 6.30**
- JAK/STAT, vias de sinalização, 95-96, 245-246, **Fig. 6.30**
- citocinas, 360, **Fig. 6.30**
- desenvolvimento de células T_H1 , 351
- desenvolvimento de células T_H2 , 558-559
- IL-23, 432-434
- STAT-6, 558-559
- ver também STATs específicos*
- Jenner, Edward, 1, 685-686, **Fig. 1.1**
- Jnk
- cascata da MAP quinase, **Fig. 6.20**
- sinalização do receptor semelhante ao Toll, **Fig. 6.35**
- Junções compactas, 46
- células T efectoras, **Fig. 8.31**
- Jurkat, linhagem celular, 757-758

- κ, cadeia leve, 113
 rearranjos gênicos, **Fig. 7.9, Fig. 7.11**
 segmentos gênicos, 147, 153-154, **Fig. 4.12**
 número, 153-154, **Fig. 4.3**
 organização genômica, **Fig. 4.4**
ver também Cadeias leves (L)
- KCASP1Tg, camundongos, dermatite atópica, 575-576, **Fig. 13.19**
- KIR-2D, 98-99
- KIR-3D, 98-99
- KIR3DS1, infecção pelo HIV, **Fig. 12.22**
- Kit (c-kit:CD117)
 desenvolvimento de células B, **Fig. 7.6**
 células da linhagem B precoce, **Fig. 7.3**
 desenvolvimento de células T, 278-280
 vias de sinalização, 220
- Kitasato, Shibasaburo, 1-2
- Klebsiella pneumoniae*, células T_H17, 424-425
- Koch, Robert, 1
- Köhler, Georges, 745-746
- Ku (Ku70:Ku80), **Fig. 4.7**
 deficiência, mudança de isotipo, 152-153, 173-174
 recombinação V(D)J, 150
- Kupffer, células de, 337-338
- λ, cadeias leve, 113
 desenvolvimento de células B, **Fig. 7.9, Fig. 7.11**
 segmentos gênicos, 147, 153-154, **Fig. 4.12**
 λ₁, 153-154
 número, 153-154, **Fig. 4.3**
 organização genômica, **Fig. 4.4**
 λ₂, 153-154
ver também Cadeias leves (L)
- L, selectina (CD62L)
 células T, **Fig. 10.22**
 alojamento, **Fig. 8.5**
 ativação, **Fig. 7.46, Fig. 10.9**
 células T CD4, **Fig. 8.26**
 células T citotóxicas, 337-338
 células T de memória, 445-446, **Fig. 10.22**
 células T virgens, **Fig. 10.22**
 circulação de linfócitos MALT, **Fig. 11.11-11.12**
 expressão, 325, 445-446, **Fig. 10.22**
 extravasamento/diapedese de linfócitos, 325, **Fig. 8.4**
- λ5, desenvolvimento de células B, **Fig. 7.7, Fig. 7.10, Fig. 7.45**
- Lactoferritina, produção pelos fagócitos, **Fig. 2.6**
- Lâmina própria
 células T CD4, 364
 tecido linfóide associado ao intestino *ver* Tecido linfóide associado ao intestino (GALT)
- Landsteiner, Karl, 732-733
- Langerhans, células de, **Fig. 8.13**
 apresentação de antígenos, 332-334
 grânulos de Birbeck, 332-333
 indução mediada por LPS, **Fig. 2.22**
 receptores Fc, **Fig. 9.30**
- LAT (ligador da ativação das células T)
 ativação
 TCRs, vias de sinalização, 232-233, **Fig. 6.16**
 ZAP-70, 232-233, **Fig. 6.16**
 ativação da ZAP-70, 232-233, **Fig. 6.16**
 vias de sinalização de células T, 232-233, **Fig. 6.16, Fig. 6.18**
- Latência, 498-500
- AIDS, 421-422
- citomegalovírus, 421-422
- clínica (período assintomático), infecção pelo HIV, 527-529, **Fig. 12.18, Fig. 12.28**
- infecções, 421-422
- Mycobacterium tuberculosis*, 421-422
- LCA *ver* CD45 (antígeno comum de leucócito:LCA)
- Lck, tirosina quinase
 associação com o CD4, 134-135
 associação com o CD8, 134-135
 ativação da ZAP-70, 232-233
 desenvolvimento das células T, 285-286, 292-294, **Fig. 7.25, Fig. 7.46**
 ITAMs, **Fig. 6.24**
 TCRs, vias de sinalização, 231, **Fig. 6.12, Fig. 6.18**
- Lecitina ligadora de manose (MBL), 54, 64-65, **Fig. 2.26, Fig. 2.30**
 ativação do complemento *ver* Complemento, via da lectina ligadora de manose (MBL)
 deficiência, 65-66, 513, **Fig. 12.12, Fig. 14.32**
 evolução, 717-718, **Fig. 16.11**
 reconhecimento de padrão, 54, **Fig. 2.15**
 resposta na fase aguda, 93, **Fig. 2.52**
- Lecitinas tipo C, células NK, 96-99
- Lectinas
 interações com os leucócitos, **Fig. 8.7**
 sinalizadoras (SIGLECs)
 CD40, 360-361
 organização genômica, **Fig. 2.57**
 receptores Fc, 408-409
 tipo C, 96-97, **Fig. 2.56**
- Leishmania*
 vacinas
 imunogenética reversa, 695
 infecções crônicas, 698
 interleucina-2 como adjuvante, 693
 vesículas endocíticas, 190
- Leishmaniose
 atividade das células NK, 95-97
 balanço T_H1/T_H2, 699, **Fig. 15.34**
 células T reguladoras, 504
 produção de células TH2, 428-429
- Lepra, 503-504
 lepromatosa, 503-504
 anergia, 503-504
 balanço T_H1/T_H2, 428-431, **Fig. 10.8**
 vacinas, infecções crônicas, 698
ver também *Mycobacterium leprae*
- Lesão por isquemia, dano por reperfusão, rejeição crônica de enxerto, 642
- Leucemia
 características celulares, **Fig. 7.41**
 células pré-B, 309-311, **Fig. 7.41**
 de célula T adulta, monoclonalidade, **Fig. 7.43**
 de células pilosas, tratamento com imunotoxinas, 682
 de células pré-B, **Fig. 7.41**
 definição, 308-309
 imunossupressão, 524-525
 linfoblástica aguda (LLA), 311-312
 características celulares, **Fig. 7.41**
 monoclonalidade, **Fig. 7.43**
 tipagem, 309-310
- linfocítica crônica (LLC), 310-311
 análise, 310-312
 características celulares, **Fig. 7.41**
 monoclonalidade, **Fig. 7.43**
ver também tipos específicos
versus enxerto, efeitos, transplante de medula óssea, 644
- Leucemia mieloide crônica (LMC), 678-680
 proteína de fusão Bcr/Abl, 678-679
 translocação cromossômica, 678-679
 tratamento, 680
 infusão de linfócitos doadores, 680
- Leucocidina, **Fig. 9.23**
- Leucócitos
 diapedese, 90-91, **Fig. 2.49**
 extravasamento *ver* Extravasamento
 interações, superfamília de imunoglobulinas, **Fig. 8.7**
 origens, 5
 polimorfonucleados *ver* Granulócitos
 recrutamento, 88, **Fig. 2.49**
 moléculas de adesão, 87-88
 quimiocinas, 84-86, **Fig. 2.46**
 rolamento, 89-91, **Fig. 2.49**
- Leucocitose, definição, 94
- Leucopenia, fármacos citotóxicos, 655-656
- Leucosialina (CD43), desenvolvimento de células B, **Fig. 7.6**
- Leucotrienos, 52
 B4, 90-91
 doença autoimune, 617
 C4, 412-413
 efeitos, 567
 reação alérgica de fase tardia, 570
 síntese
 eosinófilos, 567, **Fig. 13.13**
 mastócitos, 566-567, **Fig. 13.12**
ver também tipos específicos
- LFA-1 *ver* Antígeno associado à função dos linfócitos-1 (LFA-1)
- LFA-2 *ver* CD2 (LFA-2)
- Licenciamento, sinalização dos receptores semelhantes ao Toll, 334-335
- LICOS, interações células T-APC, 327, 344
- Ligação a moléculas do MHC não-própria, receptores de células T, **Fig. 5.21**
- Ligação ao adjuvante, 691
 hipótese da contrarregulação, 562
 ligação ao CD14, 57-58, 250, **Fig. 2.19, Fig. 6.35**
 ligação ao LPS, 250
 ativação de células dendríticas, 422-423
 receptor Toll *vs.*, 714-715
 vias de sinalização, 57-58, 250-251, **Fig. 2.19, Fig. 6.35**
 dependente de MyD88, 250, **Fig. 6.35-6.36**
 independente de MyD88, 250-251, **Fig. 6.35**
- Ligação ao MCH dominante, receptores de células T, 205, **Fig. 5.21**
- Ligante 4-1BB, 383
 desenvolvimento, 569
 progenitores, **Fig. 1.3**
 fatores de crescimento, 569
 IgE, 162, 558-559
 liberação da proteína básica principal, 569

- receptores Fc, 408, **Fig. 4.16**
 Fc γ RI, 411-412, 558-559, 564-566, 569
 receptores Fc ϵ , 162
- recrutamento
 ativação de mastócitos, 412-413
 reações alérgicas, 564-566
- secreção de citocinas
 IL-4, 558-559, 569
 IL-13, 569
- Ligante da glicoproteína da selectina-P-1 (PSGL-1), 441
- LIGHT, **Fig. 7.37**
- Limulus, sistema do complemento, 716-717
- Linf 5, 19
 circulação, **Fig. 1.7**, **Fig. 1.18**
 ativação dos mastócitos, 412-413
 função, **Fig. 1.7**, **Fig. 1.18**
- Linfoblastos, 25, **Fig. 1.23**
 ativação, 25-26, **Fig. 1.23**
 células TH1, **Fig. 8.27**
 desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
- Linfocinas ver Citocinas
- Linfócitos
 alojamento
 moléculas de adesão celular *ver* moléculas específicas
 quimiocinas, 300-301
 antígeno específico, 8-9
 aparência/estrutura, **Fig. 1.6**
 atenuador de linfócitos B e T, 243-244
 ativação, 23, 25, **Fig. 1.11**, **Fig. 1.23**
 estrutura, **Fig. 1.23**
 resposta inflamatória, **Fig. 1.8**
 seleção clonal, 14, **Fig. 1.11**
 sinais necessários, **Fig. 1.21**
- autorreativos, 15
 autotolerância, 601-603
- caracterização, 757-768
 biossensores, 763-765, **Fig. A.35**
 captura de citocinas, 761, **Fig. A.32**
 citometria de fluxo, 759
 coloração de citocinas intracelulares, 759-760, **Fig. A.31**
 cultura por diluição limitante, 757-759, **Fig. A.29**
 ensaio de proliferação, 765-766, 771-772, **Fig. A.36-A.37**, **Fig. A.39**
 ensaio ELISPOT, 759-760, **Fig. A.30**
spectratyping, 762-763, **Fig. A.34**
 tetrâmeros peptídicos:MHC, 761-762, **Fig. A.33**
- circulação, 300-301, **Fig. 1.7**, **Fig. 1.17**
 sistema imune de mucosa *ver* Sistema imune de mucosa
- distribuição
 baço, **Fig. 1.19**
 linfonodos, **19**, **Fig. 1.18**
 placas de Peyer, 20-22
 sangue periférico, **Fig. A.25**
 tecido linfóide periférico, 299-309
- extravasamento/diapedese, 324-325, **Fig. 8.4**
 CCL21 (quimiocina de tecidos linfóides secundários:SLC), **Fig. 8.4**
 CXCL13 (receptor de linfócitos B:BLC:MCP4), **Fig. 8.4**
 integrinas, 324-325, **Fig. 8.4**
 LFA-1, **Fig. 8.4**
 quimiocinas, **Fig. 8.4**
 selectina-L (CD62L), 325, **Fig. 8.4**
 selectinas, **Fig. 8.4**
- GALT, lâmina própria, **Fig. 11.4**
- isolamento, 753-758
 citometria de fluxo, 754-757, **Fig. A.26**
 contas magnéticas recobertas por anticorpo, 756-757, **Fig. A.27**
 Gradiente de Ficoll-Hypaque™, 753-755, **Fig. A.24**
Panning, 753-754
 tecidos não-sanguíneos, 753-755
ver também métodos específicos
- pequenas, **Fig. 1.6**, **Fig. 1.23**
 ativação, **Fig. 1.23**
 crescimento quando ativadas, 26, **Fig. 1.23**
 proliferação, 26
ver também Linfócitos virgens
- produção de células efetoras, 8-9, 23-27, **Fig. 1.23**
 proliferação, 23-27, **Fig. 1.23**
 quimioatraentes, 83-86, **Fig. 2.46**
 receptores de antígenos, 3, 5, 23, 143, 229-230
 diversidade combinatória, 16-17
 diversidade juncional, 16-17
 especificidade, 229-230
 geração da diversidade, 16-17
 números, 17
 rearranjo dos segmentos gênicos, 16-17
 Tirosina quinase, 229-230
- rolamento, **Fig. 8.4**
 seleção clonal, 14, **Fig. 1.11**
 sinais de sobrevivência, 18
 sobrevivência, mecanismos, **Fig. 6.33**
 subpopulações secundárias, 100-103
- tumores, 308-313, 316
 análise gênica baseada em microarranjos, 310-312
 translocações cromossômicas, 312-313
- virgens, 8
 proliferação, 25-26
ver também Linfócito(s), pequeno(s)
ver também tipos específicos
- Linfócitos, desenvolvimento, 9-10, 257-320
 especificidade do antígeno, 257-258
 origem, 9, **Fig. 1.7**
 progenitores, 9, **Fig. 1.3**
 regulação, 18
 sobrevivência/maturação, 299-309
 tecidos linfóides periféricos *ver* Tecidos linfóides periféricos
ver também Linfopoiese
- Linfócitos autorreativos, autotolerância, 601-603
- Linfócitos B *ver* Células B
- Linfócitos efetores
 sistema imune de mucosa, 464-465
 tecido linfóide associado ao intestino, 464, **Fig. 11.10**
ver também linfócitos específicos
- Linfócitos intraepiteliais (IELs), 471-473, **Fig. 11.4**, **Fig. 11.16**
 CCR9, 471
 CD8 positivas, 471
 expressão do MIC-A, 473
 expressão do MIC-B, 473
 expressão do NKG2D, 473
- funções, **Fig. 11.17**
 integrina α E: β 7, 471
 TCRs, 471
 tipo a, 472
 tipo b, 472-473
 seleção agonista, 473
- Linfócitos semelhantes aos inatos (ILLs), 100-102
 classes, **Fig. 2.61**
ver também Células T NK; tipos específicos
- Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (FHL), 522
- Linfoma de Burkitt, 499-500
 características celulares, **Fig. 7.41**
 monoclonalidade, **Fig. 7.43**
 mutações nos genes V, 310-311
 oncogene MYC, 312-313
- Linfoma de célula T cutâneo, 311-313
- Linfoma de células do centro folicular, 308-309
 características celulares, **Fig. 7.41**
- Linfoma folicular
 mutações, 310-312
 translocações cromossômicas, 312-313
- Linfoma não-Hodgkin
 difuso, 310-312
 tratamento com Rituximab (anti-CD20), 681, **Fig. 15.23**
- Linfomas
 antígenos tumorais, **Fig. 15.17**
 características celulares, **Fig. 7.41**
 definição, 308-309
 imunossupressão, 524-525
 monoclonalidade, **Fig. 7.43**
ver também tipos específicos
- Linfonodos, 9, 19
 cervicais, desenvolvimento, 301-302
 desenvolvimento
 citocinas, **Fig. 7.37**
 HVEM, 301-302
 linfo toxinas, 301-302
 LT- β (LT- $\alpha_2\beta_1$), 301-302
 quimiocinas, **Fig. 7.38**
- distribuição celular
 APCs, **Fig. 8.10**
 células de Langerhans, **Fig. 8.15**
 entrada das células, **Fig. 8.4**
 estrutura, 299-301, **Fig. 1.18**, **Fig. 9.9**
 áreas paracorticais, 19, **Fig. 1.18**
 centros germinais, **Fig. 9.9**
 cordões medulares *ver* Cordões medulares
 córtex/medula, **Fig. 1.18**
 folículos *ver* Folículos linfóides
 vênulas endoteliais altas, 300-301, **Fig. 9.9**
 zona de células T, 19
- linfócitos
 alojamento, 302-304
 interação com antígenos, 19-21, **Fig. 1.23**
 purificação, 753-755
- lombares, desenvolvimento, 301-302
- macrófagos, 329-330
- mesentéricos, 460, 462-463
 desenvolvimento, 301-302
 plasmoblastos, 437
 produção de anticorpos, **Fig. 10.15**
 sacrais, desenvolvimento, 301-302
- Linfopoiese
 células estromais, 259-260
 células pré-B, **Fig. 7.2**

- células pré-NK, **Fig. 7.2**
 células progenitoras multipotentes, 259-260
 célula-tronco hematopoética, 258-262, **Fig. 7.2**
 definição, 257-258
 desenvolvimento de tolerância, 257-258
 fígado fetal, 257
 medula óssea, 257
 precursor linfóide “comum”, **Fig. 7.2**
 progenitor de eritrócitos/megacariócitos/granulócitos comum, **Fig. 7.2**
 progenitor linfóide comum, 259-260, **Fig. 7.2**
 progenitor linfóide precoce, 259-260, **Fig. 7.2**
 receptores de antígenos, teste de, 257-258
 seleção negativa, 257-258
 seleção positiva, 257-258
 timo, 257
 timócitos, **Fig. 7.2**
 ver também Células B, desenvolvimento; Células T, desenvolvimento
- Linfopoiética do estroma tímico (TSLP)
 bactérias comensais, resposta contra, 481
 desenvolvimento de células B, 260-261
 indução de tolerância de mucosa, 481, **Fig. 11.24**
- Linfotactina (XCL1), 84-86
 características, **Fig. 2.46**
- Linfotoxina (LT) ver Fator de necrose tumoral- β
- Linhagens tumorais secretoras de anticorpos, interações antígeno-anticorpo, 119-120
- LIP, fragmento, **Fig. 5.9**
- Lípido A monofosforil, como adjuvante, 691
- Lipopolissacarídeo (LPS)
 ativação de células apresentadoras de antígenos, 12
 como adjuvante, 691
 como antígeno timo-independente do tipo 1, 393-394
 como antígenos timo-independentes, **Fig. 9.18**
 como mitógenos, **Fig. A 36**
 expressão de B7
 início da resposta imune, 57-60
 células de Langerhans, **Fig. 2.22**
- macrófagos, 422-423
 interações TLR-4/CD14, 57-58
 sensibilidade ao interferon- γ , 367
 mudança de isotipo, **Fig. 9.12**
 neutralização, imunoglobulina secretora, 469
 receptores semelhantes ao Toll, 57-58, 422-423, **Fig. 2.19**
 receptor semelhante ao Toll-4, 250
 recrutamento de leucócitos, 88
 sinalização de células dendríticas, 333-335
 ligação ao CD145, 422-423
- 5-Lipoxigenase, suscetibilidade à asma, **Fig. 13.8**
- Lisossomas, **Fig. 5.1**
 fagócitos, 48, 409-410, **Fig. 2.8**
 macrófagos, 368
 processamento de antígenos, 190-191
- Lisozima, 47
 ligação do antígeno, **Fig. 3.8**, **Fig. 3.10**, **Fig. 3.14**
 Forças, 121-122
 produção pelos fagócitos, **Fig. 2.6**
- Listeria monocytogenes*, 41
 ação de células T citotóxicas, 368-369
 atividade das células NK, 96-97
 células dendríticas plasmacitoides, 336-337
 células T CD8, 434-435
- evasão imune, 368-371
 infecção citoplasmática, 499-500
 inflamação, 433-435
- LMP7, genes, **Fig. 5.11**
 localização, 198
- LPAM-1, interações com as células T, **Fig. 8.6**
- LT ver Fator de necrose tumoral- β (TNF- β):linfotóxina- α :LT- α)
- LT- α_3 , 301-302
- LT- β (LT- α_2 : β_1), 301-302
- Lúpus eritematoso sistêmico (LES), 609-610, **Fig. 14.1**
 associação como HLA, **Fig. 14.33**
 autoanticorpos, 609, 612, 614, 620-621, **Fig. 14.19**
 anticorpos anti-DNA, **Fig. 14.19**
 anticorpos anti-histonas, **Fig. 14.19**
 anticorpos anti-Ro, 620-621
 anticorpos antirribossomas, **Fig. 14.19**
- células T CD4 CD25, 606
 modelos animais, 626
 origem ambiental, 625
 origem genética, 625, **Fig. 14.30**
 patogênese, 620-621, **Fig. 14.18**, **Fig. 14.19**, **Fig. 14.25**
 anticorpos, **Fig. 14.16**
 células B, **Fig. 14.16**
 células T, 615, 621-622, **Fig. 14.16**
 células T_H2, 604-605
 glomerulonefrite, 406-407, **Fig. 14.25**
 reações de hipersensibilidade do tipo II, 615
 reações de hipersensibilidade do tipo III, 615
 transferência *in utero*, 611-612
 tratamento com rituximab (anti-CD20), 665
- Ly49, ação das células NK, **Fig. 2.56**
- Ly6C, **Fig. 10.22**
- Lyn, tirosina quinase
 ITAMs, 239
 vias de sinalização de células B, **Fig. 6.26**
- μ , cadeia ver Cadeias pesadas (H), imunoglobulinas
- M, células ver Células micropregueadas (M)
- Mac-1 ver CD11b:CD18 (integrina $\alpha_M\beta^2$:Mac1)
- Macroautofagia, processamento de antígenos, 190-192
- Macrófago trófico para o HIV, 529
- Macrófagos, 3, 7, **Fig. 1.4**
 apresentação do antígeno, 23, **Fig. 1.22**, **Fig. 8.16**
 interação com as células T, 337-338
 ativação, 336-338, 357-358, 365-371
 interferon- γ , 368
 mudanças celulares, **Fig. 8.42**
 células T_H1, 31-33, 357-358, **Fig. 1.28**, **Fig. 8.27**, **Fig. 8.41**
 corpos coráveis, 390-391
 definição, 17
 desenvolvimento, progenitores, **Fig. 1.3**
 distribuição
 linfonodos, 329-330
 recrutamento para os locais de infecção, **Fig. 8.43**
 tecidos linfóides associados ao intestino, 364, **Fig. 11.10**
 tecidos linfóides periféricos, 337-338, **Fig. 8.10**
- funções efetoras
 amplificação da resposta imune, 368
- autoimunidade, 621-622
 destruição dos grandes patógenos extracelulares, 368
 destruição localizada dos tecidos, 368
 eliminação de células T apoptóticas, **Fig. 7.18**
 infecção por *Listeria monocytogenes*, 368-369
 infecção por *Mycobacterium*, 32-33, 499-500, 520-521, **Fig. 1.28**
 infecções, 422-423
 inflamação, 10-12, 50-51, **Fig. 1.8**
 ingestão/morte de patógenos, 48-49, **Fig. 2.8**
 ligação as células T CD4, 137-138
 papel fagocítico, 5
 patógenos intracelulares, **Fig. 8.43**
 rejeição crônica de enxertos, 642
 resposta a infecções, 10-12, **Fig. 1.8**
 síntese de radicais de oxigênio, 368
- inibição, 368-369
 ligação de isotipos de imunoglobulinas, **Fig. 4.16**
- lisossomas, 368
- LPS, 422-423, **Fig. 2.19**
 moléculas de adesão/superfície celular
 CD11b: CD18 (integrina $\alpha_M\beta^2$:Mac1), 330-331
 expressão de CCR5, 529
 expressão de moléculas do MHC de classe II, 137-138, 337-338, 368, **Fig. 3.27**
 interações CD40-CD40L, 367-368
 receptores Fc ver a seguir
 síntese de B7, 337-338, 368
- processamento/captura do antígeno, 181-182
 produtos tóxicos, 48-49, **Fig. 2.6**
 queima respiratória, **Fig. 2.10**
- receptores, 48, **Fig. 1.10**, **Fig. 2.8**
 CD14 (receptor do LPS), **Fig. 2.8**
 receptor de manose, 48, 54-55, 337-338, **Fig. 2.8**
 receptor de TNF, 368
 receptor de varredura, 337-338, **Fig. 2.8**
 receptor semelhante ao Toll, 337-338, **Fig. 2.8**
 receptores do complemento, 337-338, **Fig. 2.37**
- receptores Fc, 162, 408-410, **Fig. 9.30**
 ITAMs, 239-240
 receptor Fc γ R1I-B, 408-409
- regulação, 368-369
 síntese de NO induzível, 368
 síntese de citocinas, 10, 50-51, 82-83, 367, 422-423, **Fig. 1.8**, **Fig. 2.11**, **Fig. 2.21**, **Fig. 2.44**, **Fig. 8.34**
 IL-12, 477-478
 IL-18, 477-478
 indução de células NK, 95-97
 interferon- γ , 367
 síntese de quimiocinas, 10, 84-86, 422-423, **Fig. 1.8**
 vias de sinalização, 57-58
- Macrófagos de corpos corados, 390-391
 hipermutação somática deletéria, 388-390
- Macroglobulinemia de Waldenström, características celulares, **Fig. 7.41**
- Macropinocitose
 células dendríticas, 7, 331-333, **Fig. 8.12**
 processamento de antígenos, 190
- MAdCAM-1
 alojamento de células T, **Fig. 8.5**
 circulação dos linfócitos MALT, 465-467, **Fig. 11.12**
 interação de células T, **Fig. 8.6**
 vênulas endoteliais altas, 325

- MAGE, antígenos, 678-679, **Fig. 15.17**
- Malária (infecções por *Plasmodium*)
- associações com o HLA-B, 207
 - infecção das hemácias, 136-137
 - mecanismos de imunidade, **Fig. 10.16**
- vacinas
- imunogenética reversa, 694-695, **Fig. 15.31**
 - infecções crônicas, 698
 - necessidades, **Fig. 15.26**
 - variação antigênica programada, 498
- MALT *ver* Tecido linfóide associado à mucosa (MALT)
- MALT1, NF- κ B ativação de fator de transcrição, **Fig. 6.22**
- Manose, resíduos, **Fig. 2.15**
- ligação da colectina, 65-66
 - revestimento de vacinas, 696-697
- MAP quinase (MAPK), **Fig. 6.19**
- sinização do receptor semelhante ao Toll, 249
- MAP quinase, cascata
- ativação do fator de transcrição AP-1, **Fig. 6.20**
 - c-Fos, **Fig. 6.20**
 - c-Jun, **Fig. 6.20**
 - componentes, **Fig. 6.19**
 - Erk, 235-236, **Fig. 6.20**
 - Jnk, **Fig. 6.20**
 - MEKK, 235-236
 - Ras, 234-236
 - vias de sinização de células T, 235-236, 297-299, **Fig. 6.18**
 - ver também* Receptores de células B (BCRs), vias de sinização
- MAP quinase quinase (MAPKK), 235-236, **Fig. 6.19**
- MAP quinase quinase quinase (MAPKKK), 235-236, **Fig. 6.19**
- Marcadores de superfície celular
- desenvolvimento de células B, **Fig. 7.45**
 - desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
 - ver também* moléculas específicas
- MART-1, 678-679
- MASP (serino protease associada a MBL), 64-67, **Fig. 2.26**, **Fig. 2.30**
- deficiência, **Fig. 12.12**
 - evolução, 717-719, **Fig. 16.11**
- MASP-1, 64-66
- MASP-2, 64-66
- Mastócitos, 7, **Fig. 1.3-1.4**
- alergias, 564-567, **Fig. 13.15**
 - ativação, 411-413
 - mediada pelo complemento, 74-75
 - características, 564-567
 - degranulação, 411-413, **Fig. 9.35**
 - proteína básica principal, 569
 - desenvolvimento, 564-566
 - distribuição, 564-566, **Fig. 13.11**
 - mucosa *ver a seguir*
 - tecido linfóide associado ao intestino, 364, **Fig. 11.10**
 - tecidos epiteliais, 564-566
 - trato gastrointestinal, **Fig. 13.11**
 - vasos sanguíneos, **Fig. 13.11**
 - vias aéreas, **Fig. 13.11**
 - fator de crescimento, 564-566
 - funções efectoras, **Fig. 1.4**
 - aumento do fluxo da linfa, 412-413
 - imunorregulação, 567
 - infecções helmínticas intestinais, **Fig. 11.27**
 - infecções parasitárias, 412-414
 - inflamação *ver a seguir*
 - interações com a IgE, 162, 558-559, **Fig. 9.35**, **Fig. 13.6**
 - recrutamento celular, 412-413
 - interações com os anticorpos, **Fig. 4.16**
 - mediadores/citocinas inflamatórias, 566-567, **Fig. 9.35**, **Fig. 13.12**
 - CCL3 (MIP-1 α), **Fig. 13.12**
 - CRTH2, 567
 - fator ativador de plaquetas, 566-567, **Fig. 13.12**
 - histamina, 412-413, **Fig. 13.12**
 - IL-13, 566-567, **Fig. 13.12**
 - IL-4, 427, 558-559, 566-567, **Fig. 13.6**, **Fig. 13.12**
 - leucotrienos, 412-413, 566-567, **Fig. 13.12**
 - prostaglandinas, 412-413, 566-567
 - quimase, 566-567, **Fig. 13.12**
 - serina esterase, 566-567
 - TNF- α , 412-413, 566-567, **Fig. 13.12**
 - triptase, 566-567, **Fig. 13.12**
- mucosa, 564-566
- respostas alérgicas, **Fig. 13.15**
 - receptores do complemento, **Fig. 2.37**
 - receptores Fc, 408, **Fig. 9.30**
 - Fc ϵ RI, 162, 400, 411-413, 558-559, 564-567, **Fig. 9.35**
 - Fc γ RII-B, 408-409
 - Fc γ RIII, 411-412
 - resposta inflamatória, 52
 - local, 412-413
 - sensibilização, isotipos, **Fig. 9.19**
- Mastocitose, 413-414
- Maturação da afinidade, 170
- células B de memória, 442-443
 - centros germinativos, 386-388
 - imunizações repetidas, **Fig. 10.19**
 - mecanismos, 442-444, **Fig. 10.20**
 - seleção de células B, **Fig. 9.11**
- MCP-1 *ver* CCL2 (MCP-1)
- MCP-3 *ver* CCL7 (MCP-3)
- MCP-4 *ver* CCL13 (receptor de linfócito B:BCL:MCP-4)
- MD-2, ligação ao TLR-4, 57-58
- MDA-5, expressão do interferon, 94
- MEC *ver* CCL28 (quimiocina epitelial de mucosa:MEC)
- Mecanismos efetores, 27-38
- definição/função, 28
 - imunidade induzida, 81-103
 - ver também* mecanismos específicos
- Medawar, Peter, 15
- Mediadores inflamatórios, 51
- complemento, **Fig. 2.26**
 - mastócitos, 162, 566-567, **Fig. 9.35**, **Fig. 13.12**
 - ver também* mediadores específicos
- Mediadores lipídicos, liberação de eosinófilos, **Fig. 13.13**
- Medula óssea
- células estromais, 259-260, **Fig. 7.3**
 - células plasmáticas, 393-394, **Fig. 10.15**
 - desenvolvimento das células B, 260-263, **Fig. 7.3**, **Fig. 9.9**
 - estimulação, 357-358
 - linfopoiese, 257
 - manutenção da resposta de anticorpos, 436-437
 - número de células sanguíneas produzidas, 18
 - purificação dos linfócitos, 754-755
 - transplantes *ver a seguir*
- Megacariócitos, **Fig. 1.3**
- Meia-vida, imunoglobulinas, **Fig. 4.16**
- MEKK (quinase MEK)
- cascata da quinase MAP, 235-236
 - como segundo mensageiro, **Fig. 6.4**
 - sinização do receptor de TNF, **Fig. 16.4**
- Melanócitos, antígenos tumorais, 676-677
- Melanoma
- antígenos MAGE, 678-679, **Fig. 15.17**
 - antígenos tumorais, 676-679, **Fig. 15.17**
 - células T citotóxicas, 678
 - regressão, 678
 - síntese do fator de crescimento e transformação- β , 674-675
- Membrana celular basal, células micropregueadas (M), 462-463
- Memória, 3, 27, 440-452, **Fig. 1.11**, **Fig. 1.24**
- características, 27
 - componentes, **Fig. 10.27**
 - definição, 419, 440
 - desenvolvimento, 419
 - duração, 440-442
 - experimentos de transferência adotiva, 441
 - ver também* Células B de memória; Células T de memória
- Memória imunológica *ver* Memória
- Menigococo (*Neisseria meningitidis*) *ver* *Neisseria meningitidis* sorogrupo C
- Metais pesados, indução da doença autoimune, 634
- Metchnikoff, Elie, 2, 49
- MHC (complexo de histocompatibilidade principal), 32-35, 111-112, 181, 196-213
- alelos, **Fig. 5.14**
 - codominância, **Fig. 5.15**
 - variação, **Fig. 5.18**
 - diversidade, 200-201
 - evolução, 200-201, **Fig. 16.11**
 - conversão gênica, 200-201, **Fig. 5.17**
 - expressão, **Fig. 3.27**
 - APCs, **Fig. 8.16**
 - células dendríticas, 334-335
 - interferon- γ , 137-138
 - tolerância fetal, 645-647
 - funções, 32-33
 - genes, 32-33, **Fig. 5.12**
 - autoimunidade, 629-631
 - heterozigiosidade, 111
 - mapa detalhado, **Fig. 5.13**
 - organização, **Fig. 5.11**
 - pseudogenes, **Fig. 5.13**
 - haplótipo, 199-200
 - localização cromossômica, 197-198
 - moléculas de classe I *ver a seguir*
 - moléculas de classe IB, 208-212, **Fig. 5.23**
 - genes, **Fig. 5.13**
 - suscetibilidade a doenças, 208-209
 - moléculas de classe II *ver a seguir*
 - peixes cartilaginosos, 726-727
 - proteínas apresentadoras de antígenos, 197-199
 - proteínas processadoras de antígenos, 197-199

- MHC de classe I, moléculas, 32-35, **Fig. 1.29**
 apresentação do antígeno, 33-35, 181-184, **Fig. 1.30-1.31**
 células T CD8, 322
 células T citotóxicas, 33-34, 134-136, **Fig. 1.31-1.32**
 infecção viral, 135-137
 bloqueio dos vírus, 99-100
 defeitos de dobramento, mutantes TAP, 188-189
 deficiência, 292-293, 518, **Fig. 12.7**
 estrutura, 32-34, 127, **Fig. 3.15**
 β_2 -microglobulina, 127
 cadeias α , 197-199, **Fig. 3.15**
 domínio α_2 , 135-136
 domínio α_3 , 135-136
 fenda de ligação do peptídeo, **Fig. 3.15, Fig. 3.17-3.18**
ver também Complexo peptídeo:MHC de classe I
 evolução, 726-728
 expressão
 células dendríticas convencionais, **Fig. 8.11**
 diferencial, 120-121, **Fig. 3.27**
 induzida pelo interferon, 95-96
 regulação de citocinas, 137-138
 genes, **Fig. 5.13**
 ligação, 199
 variação alélica, **Fig. 5.18**
 interações com o TCRs, **Fig. 3.23**
 ligação ao CD8, 134-135, 181, **Fig. 3.25-3.26**
 ligação do peptídeo *ver* Complexo peptídeo:MHC de classe I
 morte das células NK, 97-98, **Fig. 2.56**
 perda, evasão imune dotumor, 674, **Fig. 15.15-15.16**
 polimorfismo, **Fig. 5.14**
 rejeição de enxerto, 637
 retenção no retículo endoplasmático, 187-189
 adenovírus, 190
 retenção no retículo endoplasmático, **Fig. 5.5**
ver também moléculas específicas
 MHC de classe II, compartimento (MIIC) 193, **Fig. 5.10**
 MHC de classe II, moléculas, 32-35, **Fig. 1.29**
 agregação, 195-196
 apresentação de antígenos, 33-34, 135-138, 181-183, 191-192, **Fig. 1.31**
 células T CD4, 322
 origem no sistema vesicular, 181-182
 apresentação de peptídeos próprios, 192-193
 deficiência, 292-293, 518-519, **Fig. 12.7**
 desenvolvimento de células T, **Fig. 7.32**
 estrutura, 33-34, 128, **Fig. 3.16**
 cadeia α , 197-198, **Fig. 3.16**
 cadeia β , 197-198, **Fig. 3.16**
 fenda de ligação do peptídeo, 128, 191-192, **Fig. 3.16-3.17, Fig. 3.20**
ver também Complexo peptídeo:MHC de classe II
 evolução, 726-728
 expressão
 células dendríticas convencionais, **Fig. 8.11**
 células dendríticas plasmacitoides, **Fig. 8.11**
 células plasmáticas, **Fig. 9.8**
 diferencial, 136-138, **Fig. 3.27**
 excesso, 192-193
 macrófagos, 337-338, 368
 plasmoblastos, 386-387
 regulação de citocinas, 137-138
 genes, **Fig. 5.13**
 alergia, 560
 polimorfismo, **Fig. 5.14**
 suscetibilidade à asma, **Fig. 5.18**
 variação alélica, **Fig. 5.18**
 interação com TCRs, **Fig. 3.23**
 Internalização, 195-196
 ligação ao CD4, 133-135, 181, **Fig. 3.25**
 ligação ao superantígeno, **Fig. 5.22**
 ligação do peptídeo *ver* Complexo peptídeo:MHC de classe II
 regulação, interferons, 199
 vesículas endocíticas como alvo, 191-192
 associação à calnexina, 191-192
 cadeia invariável *ver* Cadeia invariável (li)
 CLIP, **Fig. 5.9**
 compartimento do MHC de classe II, 192-193
ver também moléculas específicas
Miastenia gravis, 611, 618-619, **Fig. 14.12, Fig. 14.22-14.23**
 associação com o HLA, **Fig. 14.33**
 patogênese
 autoanticorpos, 618-619, **Fig. 14.12, Fig. 14.14, Fig. 14.16, Fig. 14.22**
 células B, **Fig. 14.16**
 células T, **Fig. 14.16**
 transferência placentária, **Fig. 14.14**
 MIC, moléculas, 209, 211-212, **Fig. 5.23**
 genes, **Fig. 5.13**
 reconhecimento das células T CD8, 209
 MIC-A
 ativação de células NK, 100-101, **Fig. 2.60**
 doença celíaca, 578-579
 linfócitos intraepiteliais, 473
 MIC-B
 ativação de células NK, 100-101, **Fig. 2.60**
 linfócitos intraepiteliais, 473
 Micobactéria (*Mycobacterium*), 41
 deficiência de interferon- γ , 520-521
 deficiência de NEMO, 520-521
 estimulação da IL-12, 520-521
 infecção pelos macrófagos, 520-521
 infecções, infecção pós-sarampo, 502
 infecções crônicas, vacinas, 698
 ligação ao receptor semelhante ao Toll 2, 520-521
 mecanismos imunes, **Fig. 10.16**
 vesículas endocíticas, 182-183, 190
 Micofenolato, 655-656
 efeitos adversos, 656-657
 Micoplasma
 anemia hemolítica autoimune, 632-633
 produção de superantígeno, 206
 Micosse fúngica, monoclonalidade, **Fig. 7.43**
 Microarranjos de DNA, expressão gênica, 768, **Fig. A40**
 Microautofagia, processamento do antígeno, 190-191
 Microdomínios enriquecidos de glicolipídeos (GEM)
ver Balsas lipídicas
 Microglia, células, esclerose múltipla, 622
 β_2 -microglobulina
 dissociação do complexo peptídeo:MHC de classe II, 195-196
 gene, **Fig. 5.11**
 indução do interferon, 198-199
 localização cromossômica, 197-198
 MHC de classe I, 127, **Fig. 3.15**
 ligação ao complexo peptídico, **Fig. 5.5**
 Microrganismos, 1
 Microrganismos/bactérias comensais, 47-48, 479-483, 558-559
 ativação do receptor semelhante ao Toll, 479-480
 benefícios para a saúde, 479-480
 estudos com animais livres de patógenos (gnobióticos), 479-481
 prevalência de alergias, 562
 síndrome do choque tóxico, 479-480
 Microscopia de imunofluorescência, 747-749, **Fig. A.18**
 confocal, 748-749
 indireta, 748-749
 proteína verde fluorescente (GFP), 749
 videomicroscopia com intervalo de tempo, 749
 Microscopia de imunofluorescência indireta, 748-749
 detecção de doenças autoimunes, 772
 Microscopia imunoeletrônica, 749
 Microscópio de fluorescência confocal, 748-749
 Mieloma múltiplo, 308-309
 características celulares, **Fig. 7.41**
 mutações, 310-311
 MIIC, **Fig. 5.10**
 Milteins, Cesar, 745-746
 Mimetismo molecular, autoimunidade, 632-634, **Fig. 14.38**
 MIP-1 α *ver* CCL3 (MIP-1 α)
 MIP-1 β *ver* CCL4 (MIP-1 β)
 MIP-1 γ (CCL9), células dendríticas associadas ao GALT, 463
 MIP-3 α *ver* CCL20 (MIP-3 α)
 MIP-3 β *ver* CCL19 (MIP-3 β)
 Mitógeno da erva do cancro (PWM), **Fig. A.36**
 Mitógenos, ensaios de proliferação, 765, **Fig. A.36**
 Mitomicina C, 205
 MMR, vacinação para sarampo, caxumba e rubéola, 687, 688
 esquemas de vacinação, **Fig. 15.25**
 relação com autismo, 689
 Modelos animais
 artrite reumatoide *ver* Encefalite autoimune experimental (EAE)
 asma alérgica, 573-574, **Fig. 13.18**
 diabetes *ver* Camundongos NOD (diabetes não-obesa)
 doenças autoimunes, 607-609
 imunologia de tumores, 671-673
 lúpus eritematoso sistêmico, 626
 seleção de células T positivas, 289-291
 tolerância oral, 478-480, **Fig. 11.22**
 Modos de transmissão, infecções por agentes/patógenos, 421-423
 Modulação imune
 alvos da, **Fig. 15.6**
 terapia biológica, 663
 Molécula de adesão da síndrome de Down (Dscam)

- Molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1:CD54), 88,
ação das células NK, **Fig. 2.56**
adesão dos fagócitos ao endotélio, **Fig. 2.48**
células dendríticas convencionais, **Fig. 8.11**
interações com as células T, **Fig. 8.6**
ativação, 326-327, **Fig. 8.17-8.18, Fig. 10.9**
células T virgens, 328, **Fig. 8.8**
funções das células T efetoras, **Fig. 8.30**
interações com as células B, **Fig. 9.6**
interações com os leucócitos, **Fig. 8.7**
extravasamento, 89-91, **Fig. 2.49**
síntese pelas células endoteliais, 441
- Molécula de adesão intracelular 2 (ICAM-2:CD102), 79, 81-82
ação das células NK, **Fig. 2.56**
adesão dos fagócitos ao endotélio, **Fig. 2.48**
ativação de células T, 326-327
células dendríticas convencionais, **Fig. 8.11**
células T virgens, 328, **Fig. 8.17**
interações com os leucócitos, **Fig. 8.7**
- Molécula de adesão intracelular 3 (ICAM-3:CD50)
ativação de células T, 326-327
ativação de células T virgens, **Fig. 8.17**
interação células T-APC, 341-342
interações com os leucócitos, **Fig. 8.7**
ligação ao DC-SIGN, 341-342
- Moléculas de adesão,
alojamento das células B, 435-436
alojamento das células T efetoras, 430-433, 441-442
extravasamento, **Fig. 2.12**
- Moléculas de adesão celular, 87-88
ação das células NK, **Fig. 2.56**
células T CD4 armadas, **Fig. 8.26**
células T efetoras, **Fig. 8.30, Fig. 10.9**
desenvolvimento das células B precoces, **Fig. 7.3**
nomenclatura, 87-88
resposta inflamatória, 50-51
ver também tipos específicos
- Moléculas de adesão dos linfócitos das placas de Peyer (LPAM-1), **Fig. 8.6**
- Moléculas de adesão intracelular (ICAMs), 88
ativação de células T, 326-327
expressão pelas células endoteliais, 422-423
ligação ao LFA-1, 341-343
- Moléculas de matriz extracelular, ativação de fagócitos, 73-74
- Moléculas de reconhecimento de padrões, 54-56
- Moléculas de superfície celular *ver células específicas; moléculas específicas*
- Monócitos
alojamento, infecções, 422-423
ativação mediada pelo complemento, 74-75
CCL13, 557-559
CCL2 (MCP-1), ação, 557-559
CCL7 (MCP3) ação, 557-559
desenvolvimento, 5
extravasamento, 88-91, **Fig. 2.12**
progenitores, 5, **Fig. 1.3**
quimioatraentes, 83-86, **Fig. 2.46**
receptores do complemento, **Fig. 2.37**
recrutamento, 50-51
selectina-E, 441
ver também Macrófagos
- Mononucleose infecciosa *ver* Vírus Epstein-Barr (EBV)
- Mortalidade, AIDS, 538-539, **Fig. 12.26**
- Mortalidade por ancilostomíase, **Fig. 11.2**
- Morte celular induzida por ativação (AICD)
autotolerância, 607-608
tolerância de células T periféricas, 303-304
- Morte celular programada *ver* Apoptose
- Motivos de ativação baseado no imunorreceptor de tirosina, *ver* ITAMs
- Motivos de inibição baseado no imunorreceptor de tirosina, *ver* ITIMs
- mRNA, estabilização, síntese de interleucina-2, 344
- MTOC, interações células B-células T, **Fig. 9.6**
- MUC-1, 676-677, **Fig. 15.17**
- Muco
barreira contra infecção, 47
ligação à imunoglobulina A secretora, 469
- Mucosa
mastócitos, 564-566
resposta imune *ver* Tecido linfóide associado à mucosa (MALT)
transporte de IGA, 162
vias de infecção, 695-696
- Mudança antigênica, 497-498, **Fig. 12.2**
- Mudança de classe, *ver* Mudança de isotipo
- Mudança de isotipo, 167, 171-175, **Fig. 4.21**
ações das células T_H1, 391-392
alças R, 173-174
BAFF, 391-392
células B de memória, 442
centros germinativos, 387-388
citidina desaminase induzida pela ativação, 173-174, 390-392
deficiência, 173-174
citocinas, 390-392, **Fig. 9.13**
fator de crescimento e transformação- β , 391-392, 467-468
IL-13, 558-559
IL-4, 391-392, 558-559
ILs, 391-392
interferon- γ , 391-392
mecanismos de ação, 391-392
definição, 147, 160, 172
estímulo antigênico, 172-173
genética, **Fig. 4.27**
IgE, 558-559
ligante CD40, 390-392
deficiência, 390-392
mecanismos, 173-174, **Fig. 9.12**
mecanismos de ação, **Fig. 4.24**
recombinação V(D)J *vs.*, 173-175
variação, devido a, **Fig. A. 13**
- Mudanças conformacionais
complexos TCRs:peptídeo:MHC, 132-134
LFA-1, 341-343
- Mudanças de pauta de leitura, subtração de nucleotídeos, 155-156
- Mudanças no citoesqueleto
células T, **Fig. 8.32, Fig. 9.6**
ver também Receptores de células T (TCRs),
vias de sinalização
formação do complexo de adesão supramolecular, 355-356
- Mutações
linfoma folicular, 310-311
mieloma múltiplo, 310-311
- Mutações de ponto
células B *vs.* células T, **Fig. 4.28**
deriva antigênica, 497
hipermutação somática, 388-389
- Mx, proteína, 95-96
- Myc, oncogene, linfoma de Burkitt, 312-313
- Mycobacterium avium*
AIDS, 538-539
combinação na terapia retroviral, **Fig. 12.28**
deficiência de interferon- γ , 520
- Mycobacterium bovis*, vacina, 694
- Mycobacterium leprae*
papel das células T_H1 no controle, 31-33, **Fig. 1.28**
vesículas endocíticas, 182-183, 190
ver também Lepra
- Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)
AIDS, 538-539
derivada de proteínas purificadas, **Fig. 9.18**
formação de granuloma, **Fig. 8.44**
imunossupressão, 524-525
infecção dos macrófagos, 499-500
latência, 421-422
mortalidade, **Fig. 11.12**
papel das células T_H1 no controle, 31-33, **Fig. 1.28**
vacinas
infecções crônicas, 698
necessidade, **Fig. 15.26**
vesículas endocíticas, 182-183, 190
- MyD88
deficiência, infecções por *Toxoplasma gondii*, **Fig. 10.6**
sinalização pelo receptor semelhante ao Toll, **Fig. 16.3**
TLR-4, 250, **Fig. 6.35-6.36**
- NADPH oxidase
deficiência, 49
estrutura, **Fig. 2.10**
fagocitose, 49
mecanismo de ação, **Fig. 2.10**
- Não-progressores de longo tempo, desenvolvimento da AIDS, 528-529
- Natalizumab
efeitos adversos de leucoencefalopatia multifocal, 664
integrina α 4, ligação, 664, **Fig. 15.8**
ligação ao VLA-4, 664, **Fig. 15.8**
tratamento da doença de Crohn, 664
tratamento da esclerose múltipla, 664, **Fig. 15.8**
- Necrose, definição, 362
- Necrose caseosa, 370-371
- Nef, 535, **Fig. 12.24**
- Nef, proteína, 534-535
- Neisseria*
deficiência de fator P, 69, 71
deficiência do complexo de ataque à membrana, 476, **Fig. 12.12**
- Neisseria gonorrhoeae*
variação antigênica, 498-499
variação na pilina, 498
vias de infecção, 404

- Neisseria meningitidis* sorogrupos C, **Fig. 10.16**
 polissacarídeo capsular, 690
 vacina, 690, **Fig. 15.28**
- Nematelminto, mortalidade, **Fig. 11.2**
- NEMO ver IKK γ (NEMO)
- Neuralgia do trigêmeo, 498-499, **Fig. 12.4**
- Neuropenias, 513
- Neutrófilos, 7, **Fig. 1.4**
 alojamento
 adesão de células endoteliais, **Fig. 1.8**
 infecção, 422-423
 asma alérgica, 572-573
 ativação mediada pelo complemento, 74-75
 expressão do MHC, **Fig. 3.27**
 extravasamento, 88-91, **Fig. 2.49**
 inflamação, 11, 50-51, **Fig. 1.8**
 produtos bactericidas/tóxicos, 48-49, **Fig. 2.6**
 progenitores, **Fig. 1.3**
 queima respiratória, **Fig. 2.10**
 quimioatraentes, 83-86, **Fig. 2.46**
 receptores Fc, 162, 408-410, **Fig. 9.30**
 ITAMs, 239-240
 receptor Fc γ R2B, 408-409
 reconhecimento do patógeno, ingestão/morte, 48-51
 recrutamento de células inflamatórias, 88
- Neutropenia
 cíclica, 513
 congênita severa, 513
 definição, 90-91
- NFAT ver fator nuclear de células T ativadas (NFAT)
- NF κ B, fator de transcrição
 ativação, 58-60, 237-238, **Fig. 2.19**, **Fig. 6.22**
 Bcl 10, **Fig. 6.22**
 CARMA1, **Fig. 6.22**
 IKK γ (NEMO), **Fig. 6.22**
 MALT1, **Fig. 6.22**
 proteína quinase C- θ , 237-238, **Fig. 6.22**
 quinase I κ B (IKK), 238, **Fig. 6.22**
 receptores semelhantes ao Toll, 249-251, **Fig. 6.35**
 ver também Receptores semelhantes ao Toll (TLRs)
 expressão de IL-2, 238, 343-344, **Fig. 6.23**
 inibição, resposta contra bactéria comensal, 482, **Fig. 11.25**
 sinalização do receptor semelhante ao Toll, 249-251, **Fig. 6.35-6.36**, **Fig. 16.3**
 sinalização do receptor TNF, **Fig. 16.4**
 transcrição do HIV, 534
 vias de sinalização, 57-58, **Fig. 2.20**
 vias de sinalização de células T, **Fig. 6.18**
- NF κ B, modulador essencial ver IKK
- Nippostrongylus brasiliensis*, células T $_H$ 17, 424-425
- NK1.1, receptor, desenvolvimento de células T α : β , 278
- NKG2, proteínas
 células NK, 97-99
 organização genômica, **Fig. 2.57**
- NKG2D, 209
 células NK, 99-101
 linfócitos intraepiteliais, 473
- NOD, camundongo diabético não-obeso, 612, 624-625
 diferenças no gênero, **Fig. 14.29**
 infecção pelo vírus Coxsackie, 632-633
- NOD, proteínas, 58-59
 evolução da resposta imune, 709
 via de sinalização, **Fig. 2.20**
- NOD1 (CARD4), sistema imune de mucosa, 475-476, **Fig. 11.19**
- NOD2 (CARD15)
 doença de Crohn, 588-589
 ligação ao adjuvante, 691
 sistema imune de mucosa, 475-476, **Fig. 11.19**
- Nucleotídeos, diversidade juncional, 154-156
- Nucleotídeos N, 154-156
 adição, transferase dioxinucleotidil terminal, 155-156
 desenvolvimento de células T, **Fig. 7.25**
 células T γ : δ , 282-284
 rearranjos dos genes do TCR, 156
 rearranjos gênicos de imunoglobulinas, **Fig. 4.8**
- nude*, camundongo, 518-519, 773-774
 camundongo *Scid*, enxertos recíprocos, **Fig. 7.17**
 desenvolvimento tímico, 275-276
- oct-2, **Fig. 7.10**
- Oftalmia simpática, 604-605, **Fig. 14.8**
 infecções, **Fig. 14.37**
- OKT3, tratamento de rejeição de aloenxertos, 660-661
- Oligo-adenilato sintetase, 95-96
- Omalizumab, 580
- Oncogenes, 312-313
 ver também *oncogenes específicos*
- Opsonização, 29, 54, 438
 anticorpos, 29, 111, 162-163, 377, **Fig. 1.26**, **Fig. 9.1**, **Fig. 9.32**
 bactérias piogênicas, 507-508
 isotipos, 408-409, **Fig. 9.19**
 mecanismos, 377
 complemento, 68-69, 72-75, 377, **Fig. 2.30**, **Fig. 9.32**
 C5a/C3b, **Fig. 2.38**
 definição, 47
 mecanismos, 29, **Fig. 1.26**
 por proteínas de fase aguda, 93, **Fig. 2.52**
 relacionamento evolutivo, **Fig. 2.35**
 ver também Fagocitose
- Owen, Ray, 14
- Óxido nítrico (NO), fagocitose, 48-49
- P, nucleotídeos, 154
 rearranjo dos genes de imunoglobulinas, **Fig. 4.8**
 rearranjo dos genes do TCR, 156
- P, selectina (CD62P), 88-89
 características, **Fig. 2.47**
 expressão, 325
 ativação de células endoteliais, 422-423
 extravasamento, 88-89, 514
 ligação do Sialil-Lewis^x, 514
- p38, sinalização do receptor semelhante ao Toll, **Fig. 6.35**
- p40, gene/proteína
 alergias, 559
 camundongos nocautes, 433-434
- PA28
 ativação dos proteossomos, 185-186
 estrutura, **Fig. 5.4**
 ligação aos proteossomos, **Fig. 5.4**
- PADGEM ver selectina-P (CD62P)
- Padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs), 13-14, 54
- Padronização, ensaio imunoenzimático, 737-738
- Pâncreas, transplante, **Fig. 14.45**
- Panencefalite esclerosante subaguda (SSPE), **Fig. 1.35**
- Panning (seleção), 753-754
- Papaína, clivagem de anticorpos, 114-115, **Fig. 3.3**
- Parasitas, 41
- Pássaros, diversificação de anticorpos, **Fig. 4.26**
- Pasteur, Louis, 1
- Patógenos extracelulares
 apresentação de antígenos, **Fig. 5.2**
 bactérias ver Bactéria
 processamento de antígenos, 181-182, **Fig. 5.8**
 resposta de anticorpos, 29-30, **Fig. 1.26**
 resposta imune, **Fig. 1.25**
 fases, **Fig. 10.28**
 síndrome da hiper-IgM, 510
- Patógenos intracelulares, 182-183
 apresentação de antígenos, **Fig. 5.2**
 bactérias ver Bactérias
 células NK e, 95-97
 citosólicos, **Fig. 5.2**
 controle das células T, **Fig. 1.27**
 disseminação, 420-422
 fases da resposta imune, **Fig. 10.28**
 resposta granulomatosa, **Fig. 8.44**
 resposta imune, 368-371, **Fig. 1.25**
 ver também *sistemas específicos*
 resposta mediada pelas células T $_H$ 1, **Fig. 8.43**
 vesiculares, **Fig. 5.2**
 ver também *patógenos específicos*
- Patologia, 1
- Pax-5, desenvolvimento de células B, 261-262, **Fig. 7.10**
- pBP/ β -TG/NAP-2 (CXCL7), características, **Fig. 2.46**
- pBSF (CXCL12:SDF-1), características, **Fig. 2.46**
- PD1 (morte celular programada-1), 242-244
 indução, 242-244
 sinalização do ITIM, 243-244
- PD-L1, 242-244
- PDL2, 242-244
- PDZ, domínios, **Fig. 6.2**
- Pecado antigênico original, **Fig. 10.27**
- PECAM ver CD31 (PECAM)
- Peixe cartilaginosos
 imunoglobulinas, 724-726
 moléculas do MHC, 726-727
 resposta imune adaptativa, 722-724
 TCRs, 725-727
- Pele
 barreira contra infecção, 46, 47
 células T γ : δ , **Fig. 7.23**
 vias de infecção, **Fig. 2.2**, **Fig. 2.5**
- Pênfigo vulgar
 associação com o HLA, **Fig. 14.33**
 autoanticorpos, **Fig. 14.14**
 caderina epidérmica, **Fig. 14.19**
 expansão do epítipo, 614-615
 patogênese, **Fig. 14.19**
 transferência placentária, **Fig. 14.14**
- Pentadecacatecol, dermatite de contato pela hera venenosa, 585
- Pentraxina, proteína, 93

- Pepsina, clivagem do anticorpo, 115, **Fig. 3.3**
- Peptídeo induzido por leupeptinas (fragmento LIP), **Fig. 5.9**
- Peptídeos
- ligação ao MHC de classe I *ver* Complexo peptídeo:MHC de classe I
 - ligação do MHC de classe II *ver* Complexo peptídeo:MHC de classe II
 - vacinas *ver* Vacinas
- Peptídeos antibacterianos, evolução, **Fig. 16.11**
- Peptídeos antimicrobianos, 47
- evolução da resposta imune inata, 711-713
 - produção de fagócitos, **Fig. 2.6**
- Peptídeos bacterianos N-formilados, apresentação de antígenos, 208-209
- Peptídeos ligantes alterados (APLs), 669-670
- PerCP, **Fig. A.17**
- Perforina
- camundongos nocaute, evasão imune do tumor, 671-672
 - células T citotóxicas, 363-364, **Fig. 8.37, Fig. 8.38**
 - deficiência, 522
 - desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
 - mecanismos de ação, 363-364
- Período assintomático, infecção pelo HIV, 527-529, **Fig. 12.18, Fig. 12.28**
- Peristalsia, barreira contra infecção, 47
- Permeabilidade vascular, aumento, 50-51
- por proteínas do complemento, **Fig. 2.39**
- Peroxidase de tireoide, autoanticorpos, 609
- Peróxido de hidrogênio (H₂O₂)
- fagocitose, 48-49
 - produção, **Fig. 2.10**
- Pertactina, vacina Pertussis, 689
- Pertussis, vacina *ver* *Bordetella pertussis*, vacinas
- Peso molecular, imunoglobulinas, **Fig. 4.16**
- PH, domínios, **Fig. 6.2**
- pH, rompimento antígeno-anticorpo, 121
- Pilina, *Neisseria gonorrhoeae*, 498
- PIR-B, ITIMs, **Fig. 6.29**
- Pirexia (febre), **Fig. 2.51**
- definição, 92
- Pirina, febre Mediterrânea familiar, 586
- Pirógenos, endógenos, 92, **Fig. 2.51**
- Placas das criptas, desenvolvimento de células T, 257
- Placas de Peyer, 21-22, 300-301, 460-463, **Fig. 11.4, Fig. 11.6**
- áreas dependentes de células T, **Fig. 11.6**
 - células dendríticas, 463
 - células micropregueadas (M) *ver* Células micropregueadas (M)
 - células micropregueadas (multifenestradas), 300-301, 462-463, **Fig. 11.6**
 - centros germinativos, **Fig. 11.6**
 - desenvolvimento, **Fig. 7.37**
 - LT-β (LT-α2β1), 301-302
 - epitélio associado aos folículos, 300-301
 - estrutura, **Fig. 1.20**
 - plasmoblastos, 437
- Plaquetas
- integrina, **Fig. 14.19**
 - precursores, **Fig. 1.3**
 - receptores Fc, **Fig. 9.30**
- Plasma, 28
- definição, 736
- Plasmablastos
- desenvolvimento, 385-387, 437
 - desenvolvimento das células B, **Fig. 7.45**
 - moléculas de superfície celular, 386-387
 - propriedades, **Fig. 9.8**
 - tecido linfóide periférico, 437
 - ultraestrutura, 385-387
- Plasmodium falciparum* *ver* Malária
- Pneumococo *ver* *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo)
- Pneumocystis carinii*
- AIDS, 367, 538-539
 - terapia retroviral combinada, **Fig. 12.28**
 - síndrome da hiper IgM ligada ao X, 511
- Pol, 532, **Fig. 12.24**
- Pol, proteína, **Fig. 12.25**
- Pólen, alergia, 555-556
- HLA-DR, 560
- Poliadenilação, **Fig. 4.18, Fig. 4.19**
- Poliétileno glicol (PEG), produção de anticorpo monoclonal, **Fig. A.15**
- Poligenia, genes do MHC, **Fig. 5.16**
- Poligenicidade, 196-197
- Polimorfismo
- definição, 199-200
 - gênico de nucleotídeo único (SNPs)
 - doenças autoimunes, 627-628
 - MHC *ver* MHC (complexo de histocompatibilidade principal)
- Poliovírus, **Fig. 10.16**
- vacina, 685-686
 - campanha de vacinação bem sucedida, **Fig. 1.35**
 - esquemas de vacinação, **Fig. 15.25**
 - resposta de anticorpo, 688
 - viva-atenuada, 693
 - via de infecção, 476
- Polissacarídeos capsulares, 50-51
- anticorpos de células B B-1, 102-103, **Fig. 2.62**
 - fagocitose, 408-410
 - Haemophilus*, 690
 - Neisseria meningitidis*, 690
 - resposta ao antígeno TI, **Fig. 9.17**
 - Streptococcus pneumoniae*, 690
 - vacinas, 689-690, **Fig. 9.5**
 - variação antigênica, 496, **Fig. 12.1**
- Polissacarídeos *ver* Polissacarídeos capsulares
- Polpa branca *ver* Baço
- Poluentes ambientais, prevalência de alergia, 562
- Poluição, alergia, 562
- Pontes de hidrogênio,
- interações anticorpo-antígeno, **Fig. 3.9**
 - interações antígeno-anticorpo, 121
- Pontes dissulfídicas
- anticorpos, 114, **Fig. 3.1- 3.2**
 - clivagem, **Fig. 3.3**
 - IgG, 113
 - processamento do antígeno, 190-191
 - TCRs, **Fig. 3.12**
- Poros, membrana, 75, 77-78, **Fig. 2.41**
- Poxvírus, exploração da resposta imune, **Fig. 12.5**
- Pré-B *ver* Células pré-B, desenvolvimento
- Precursor linfóide comum, **Fig. 7.2**
- Prednisona, 654-655
- Procainamida, efeitos adversos, 634
- Pró-Caspase-3, vias de sinalização, **Fig. 6.31**
- Pró-Caspase-8, vias de sinalização, **Fig. 6.31**
- receptor do TNF, **Fig. 16.4**
- Processamento do antígeno, 181-197, **Fig. 1.16, Fig. 5.8**
- asparaginil endopeptidase, 190-191
 - aumento do interferon-γ, 185-186
 - cathepsinas, 190-191
 - célula B, 181-182
 - células dendríticas, 7, 181-182
 - definição, 181-182
 - HLA-DM, **Fig. 5.11**
 - inibição da cloroquina, 190-191
 - macrófagos, 181-182
 - patógenos extracelulares, 181-182
 - pontes dissulfídicas, 190-191
 - proteínas, 197-199
 - redutase de tiol lisossomal induzida por interferon-γ, 190-191
 - ver também* Complexos peptídeo:MHC
- Produção de cofatores, bactérias/microrganismos, 479-480
- Produção de imunoglobulina neonatal
- doenças de imunodeficiência, 509, **Fig. 12.10**
- Produtos microbianos, como adjuvantes, 735
- Produtos ribossomais defeituosos (DRiPs), 186
- Progenitor comum de eritrócitos/megacariócitos/granulócitos, **Fig. 7.2**
- Progenitor de linfócito precoce (ELP), 259-260, **Fig. 7.2**
- Progenitores linfóides comuns, 8, 259-260, **Fig. 1.3, Fig. 1.11, Fig. 7.2**
- Progenitores mielóides, **Fig. 1.3**
- comuns, 5
- Properdina (fator P) *ver* Fator P (properdina)
- Prostaglandina D₂, secreção pelos mastócitos, 412-413, 566-567
- Prostaglandina E₂
- bactérias comensais, resposta contra, 481
 - indução da tolerância de mucosa, 481, **Fig. 11.24**
- Prostaglandinas
- inflamação, 52
 - liberação pelos eosinófilos, 567
 - liberação pelos mastócitos, 566-567
 - reações alérgicas de fase tardia, 570
- Protease de mastócitos de mucosa (MMCP-1), infecção helmíntica intestinal, 484
- Proteases, clivagem de anticorpos, 114-115
- Proteases ácidas, processamento de antígeno, 190-191
- Protectina *ver* CD59 (protectina)
- Proteína A, 162
- cromatografia de afinidade, 743-744
 - ligação ao Fc, 162
 - ligação ao isotipo de anticorpo, **Fig. 4.16**
 - purificação de anticorpos, 743-744, 750
 - Staphylococcus aureus*, **Fig. 4.16**
- Proteína amiloide sérica (SAP), **Fig. 252**
- Proteína associada a SLAM (SAP), 521
- Proteína ativadora específica da linhagem B (BSAP), 261-262
- ligação a Pax-5, 261-262, **Fig. 7.10**
- Proteína ativadoras da GTPase (GAPs), vias de sinalização, 224
- Proteína básica mielínica (MBP)
- encefalite autoimune experimental, **Fig. 14.13**
 - esclerose múltipla, 604-605, 621-622, **Fig. 14.19**

- Proteína básica principal (MBP)
degranulação de basófilos, 569
degranulação de mastócitos, 569
liberação de eosinófilos, 569, **Fig. 13.13**
- Proteína C reativa (PCR), 92-93, **Fig. 2.52**
- Proteína clorofílica peridina (PerCP), 748-749
- Proteína cognata de choque térmico 70 (Hsc70)
autofagia, 191-192
- Proteína contendo tioéster (TEPs), 716-718
- Proteína D, ligação ao Fc, 162
- Proteína de membrana associada aos lisossomas-2 (LAMP-2), 191-192
- Proteína G, ligação ao Fc, 162
- Proteína G grande, ver G, proteína
- Proteína G heterotrimérica, ver G, proteína
- Proteína G pequena
ativação, **Fig. 6.5**
cascata da MAP quinase, **Fig. 6.19**
transdução de sinais, 224
vias de sinalização, **Fig. 6.5**
ver *também* tipos específicos
- Proteína liberadora de guanil Ras (RAS-GRP), **Fig. 6.17**
- Proteína ligadora de C4 (C4BP), 78-80, **Fig. 2.26**
funções, **Fig. 2.42**
regulação do complemento, **Fig. 2.43**
- Proteína ligadora de CD2 (CD2BP1), mutações, 587-588
- Proteína ligadora de LPS (LBP), **Fig. 2.19**
ligação ao TLR-4, 422-423
- Proteína oligodendrítica mielinica, esclerose múltipla, 621-622, **Fig. 14.19**
- Proteína proteolipídica, esclerose múltipla, 621-622, **Fig. 14.19**
- Proteína quimiotática de macrófagos, 370-371
- Proteína quinase ativada por mitógeno ver MAP quinase
- Proteína quinase C (PKC), 235-236, **Fig. 6.18**
- Proteína quinase C- θ (PKC- θ)
ativação do fator de transcrição NF- κ B, 237-238, **Fig. 6.22**
vias de sinalização, **Fig. 6.17**
- Proteína quinase dependente de DNA (DNA-PK), **Fig. 4.7**
camundongos nocaute, 152-153
defeitos, 516-517
recombinação V(D)J, 150
- Proteína surfactante, 47, **Fig. 2.52**
ações, 93
- Proteínas
como antígenos, 732-733
degradação, transdução de sinais, 226-227
domínios SH2 ver Domínios SH2
fosforilação, 220
purificação, 750-751, **Fig. A.19**
anticorpos, 752-754
cromatografia de afinidade, 749, 752
eletroforese em gel de poliacrilamida, 750-752, **Fig. A.19**
purificação por duodecil sulfato sódico, **Fig. A.19**
- Proteínas acessórias invariáveis, TCR, **Fig. 6.10**
- Proteínas adaptadoras
Fas, **Fig. 6.31**
transdução de sinais, 222
- Proteínas carreadoras, hapteno, 733
- Proteínas cassetes ligadoras de ATP, ver proteínas ABC
- Proteínas da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), 356, 518
ativação, 356
- Proteínas de choque térmico (HSPs), vacinas tumorais, 683-684
- Proteínas de fase aguda, **Fig. 2.51**
definição, 92
indução da síntese, **Fig. 2.52**
- Proteínas de superfície celular, bibliotecas de expressão, **Fig. A.22**
- Proteínas de sustentação
fosforilação
TCRs, vias de sinalização, 223-224
ZAP-70, 223-224
transdução de sinais, 222
- Proteínas de transporte, isotipos, 400-402
- Proteínas específicas de tecidos, seleção negativa de células T, 296-297
- Proteínas fosfatases, vias de sinalização, 221
sinal de terminação, 226, **Fig. 6.8**
TCRs, 231-232
- Proteínas integrais, vacinas tumorais, 683-684
- Proteínas ligadas ao glicosilfosfatidilinositol, balsas lipídicas, **Fig. 6.7**
ligação ao Thy-1, 226
- Proteínas ligadoras de UL 16 (ULBP), 209, **Fig. 5.23**
- Proteínas oncovirais, tumores, **Fig. 15.17**
- Proteínas quinases
definição, 220
transdução de sinais, 220-221
ver *também* quinases específicas
- Proteínas relacionadas ao fibrinogênio (FREPs)
Biomphalaria glabrata, 720-721
- Proteínas sinalizadoras invariáveis
BCRs, vias de sinalização, 228-229
desenvolvimento de células B
sinalização de células B ver Receptores de células B (BCRs), vias de sinalização
- Proteólise de cofator de membrana (MCP) (CD46), 69, 71, 78-80
clivagem, **Fig. 2.32**
regulação do complemento, **Fig. 2.42**
- Proteossomas, 183-186
ativação, PA28, 185-186
estimulação do interferon, 183-184
gene, indução do interferon, 198-199
ligação ao PA28, **Fig. 5.4**
- Protozoa, mecanismos de imunidade, **Fig. 10.16**
- Pseudogenes
genes do MHC, **Fig. 5.13**
segmentos gênicos V (variável), imunoglobulinas, 147
- Psoríase, tratamento, 666, **Fig. 15.9**
- pT α , cadeia invariável
desenvolvimento de células T, 279-280, **Fig. 7.25**, **Fig. 7.46**
pré-TCR, 279-280, 285-286
PTPN22, gene/proteína, 628
- PU.1, desenvolvimento de células B, **Fig. 7.4**
- Pulmão, transplante, **Fig. 14.45**
- Pulmão de fazendeiro, 581-582
- PUMA, inibição da apoptose, 249, **Fig. 6.34**
- Púrpura trombocitopênica autoimune, 616-617
anticorpos antiplaquetas, **Fig. 14.14**
autoanticorpos, **Fig. 14.14**
integrina plaquetária, **Fig. 14.19**
patogênese, **Fig. 14.19**
transferência placentária, **Fig. 14.14**
- Pus, fagocitose, 49
- PX, domínio, **Fig. 6.2**
- Queima respiratória, **Fig. 2.10**
fagocitose, 48-49
- Queimaduras, 45
- Queratinócitos
CCL27 (CTAK), expressão, 432-433, **Fig. 10.10**
liberação de citocinas, **Fig. 2.21**
- Quimase, liberação pelos mastócitos, 566-567, **Fig. 13.12**
- Quimeras de medula óssea
desenvolvimento das células T, 289-291
seleção negativa, **Fig. 7.35**
seleção positiva, **Fig. 7.27-7.28**
- Quimiocina de tecido linfóide secundária (SLC)
ver CCL21 (quimiocina de tecido linfóide secundária:SLC)
- Quimiocina epitelial de mucosa (MEC) ver CCL28 (quimiocina epitelial de mucosa:MEC)
- Quimiocinas
alojamento dos linfócitos, 90-91
células B, 435-436
células T, 430-433
linfonodos, 300-304
captura de antígenos pelos GALT, 463
características, **Fig. 2.46**
desenvolvimento dos tecidos linfóides, **Fig. 7.37**
estrutura, **Fig. 2.45**
extravasamento/diapedese de linfócitos, **Fig. 8.4**
fagócitos, 81-86
funções efetoras, 83-86
extravasamento, **Fig. 2.12**
inflamação, **Fig. 2.11**
reações alérgicas de fase tardia, 570
reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 13.27**, **Fig. 13.30**
rejeição crônica de enxertos, 642
receptores, 83-86, 94, **Fig. 8.35**
estrutura, **Fig. 2.45**
síntese
eosinófilos, **Fig. 13.13**
liberação induzida pelo patógeno, 58-60
macrófagos, 10, 422-423, **Fig. 1.8**
mastócitos, 566-567, **Fig. 13.12**
ver *também* tipos específicos
- Quimiotaxia, eosinófilos, 567-568
- Quinase associada ao IL-1R, **Fig. 16.3**
- Quinase associada ao receptor de interleucina-1, **Fig. 16.3**
- Quinase da imunidade inata serina/treonina (SIK), **Fig. 16.3**
- Quinase de célula-tronco 1 (STK1) ver FLT3
- Quinase dependente de ciclina 4, como antígeno tumoral, **Fig. 15.17**

- Receptor de imunoglobulina polimérica (receptor poli-Ig), 467-468, **Fig. 9.20**
 transporte de IgA, 400
- Receptor de linfócito B *ver* CXCL13 (receptor de linfócito B:BLC:MCP-4)
- Receptor de manose, macrófagos, 48, 54, 337-338, **Fig. 2.8**
- Receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), autoanticorpos, 609
- Receptor semelhante ao Toll 1 (TLR-1), 334-335
- Receptor semelhante ao Toll 2 (TLR-2), 56
 ligação ao adjuvante, 691
 ligação ao *Mycobacterium*, 520-521
 vias de sinalização, **Fig. 2.20**
- Receptor semelhante ao Toll 3 (TLR-3), 56
- Receptor semelhante ao Toll 4 (TLR-4), 56
 ligação ao adjuvante, 691
 ligação ao CD4, 57-58, 250, **Fig. 2.19, Fig. 6.35**
 hipótese da contrarregulação, 562
 ligação ao LPS, 422-423
 ativação de células dendríticas, 422-423
 receptor Toll *vs.*, 714-715
 vias de sinalização, 57-58, 250-251, **Fig. 2.19, Fig. 6.35**
 dependente de MyP88, 250, **Fig. 6.35, Fig. 6.36**
 independente de MyD88, 250-251, **Fig. 6.35**
- Receptor semelhante ao Toll 5 (TLR-5), 474
- Receptor semelhante ao Toll 7 (TLR-7)
 células dendríticas plasmacitoides, 336-337, **Fig. 8.11**
 sinalização de células dendríticas, 334-335
- Receptor semelhante ao Toll 9 (TLR-9)
 autoantígenos, **Fig. 14.5**
 células dendríticas plasmacitoides, 336-337, **Fig. 8.11**
 hipótese da contrarregulação, 562
 ligação ao adjuvante, 691
- Receptores, 220-221
 atividade intrínseca de quinase, 220, **Fig. 6.1**
 autoimunidade, 617-619, **Fig. 14.21-14.23**
 ligados à proteína G *ver* Receptores ligados à proteína G
 reconhecimento de padrões, 54-56
 resposta imune adaptativa, **Fig. 2.13**
 resposta imune inata, 53-60, **Fig. 2.13**
 tirosina quinase ligada não-covalentemente, 220, **Fig. 6.1**
ver também receptores específicos
- Receptores anti-insulina, anticorpos, **Fig. 14.23**
- Receptores ativadores de morte (KARs), 96-97, **Fig. 6.27**
 ação nas células NK, **Fig. 2.56**
 vias de sinalização, **Fig. 6.27**
- Receptores autorreativos, deleção, 15, 18
- Receptores de antígenos
 linfócitos
 agregação, **Fig. 6.11**
 ligação cruzada, **Fig. 6.11**
 transdução de sinal, 227-244
 cascata da MAP quinase *ver* Cascata da MAP quinase
 específica de células B *ver* Receptores de células B (BCRs), vias de sinalização
 específica de células T *ver* Receptores de células T (TCRs), vias de sinalização
ver também moléculas específicas
ver também Receptores de células B (BCRs); Receptores de células T (TCRs)
- Receptores de células B (BCRs), 9, 111
- Receptores de células B (BCRs), vias de sinalização, 227, 239-240, **Fig. 6.24**
 complexo correceptor (CD19:CD21:CD81), 228-229, 239-240
- ITAMs, 228-229, 239, **Fig. 6.9**
 Blk, tirosina quinase, 239
 estrutura, 228-229
 família Src, 239
 Fyn, tirosina quinase, 239
 Lyn, tirosina quinase, 239
 Syk, quinase, 239, **Fig. 6.26**
- ITIMs, **Fig. 6.29**
 PI-3 quinase, 239
 proteínas invariantes de sinalização, 228-229
ver também Quinase MAP, cascata
- Receptores de células T (TCR), 9, 111-112
 $\alpha:\beta$ *ver a seguir*
 agrupamentos, 231
 BCR *vs.*, 16, **Fig. 3.14**
 bibliotecas de cDNA, 124-125
 complexo do receptor de células T, 228-230
 estequiometria, 228-229
 complexos peptídeo:MHC *ver* Complexos peptídeo:MHC
 correceptores, **Fig. 6.12**
 deficiências, 518
 desenvolvimento, **Fig. 7.19**
 desenvolvimento de células T, **Fig. 7.46**
 diversidade, 157-158, 171
 CDR3, 157-158
 diversidade combinatória, 158
 diversidade juncional, 158
 geração, 16-17
 hipermutação somática, ausência de, 171
 efeitos do polimorfismo do MHC, 199-204
 especificidade, 203-204
 estrutura, **Fig. 1.13**
 evolução, 724-727, **Fig. 16.11**
 $\gamma:\delta$ *ver a seguir*
 genes, **Fig. 4.12**
 organização da linhagem germinativa, 156-157, **Fig. 4.9**
 rearranjos *ver* Rearranjos gênicos, TCR $\gamma:\delta$
 regiões C, 157
 geração, 143-174
 HV4, ligação ao superantígeno, 206
 ligação ao peptídeo dominante, 205, **Fig. 5.21**
 ligação ao superantígeno, **Fig. 5.22**
 ligação às moléculas do MHC não-próprio, **Fig. 5.21**
 linfócitos intraepiteliais, 471
 marcadores de superfície celular, **Fig. 7.20**
 mudanças, desenvolvimento de células T, 277-278
 peixes cartilaginosos, 725-727
 recombinação V(D)J, defeitos, 156
 reconhecimento do antígeno, 17, **Fig. 1.16, Fig. 6.12**
 restrição ao MHC, 32-35
- translocações, tumores de células T, 312-313
 vias de sinalização *ver* Receptores de células T (TCRs), vias de sinalização
ver também Antígenos; Receptores de antígenos; Imunoglobulinas; Células T, reconhecimento do antígeno
- Receptores de células T (TCRs), estrutura, 123-125, **Fig. 3.12, Fig. 6.10**
 cristalografia de raios X, 124-125
 domínio constante (C), 124-125, **Fig. 3.12**
 genes, 157
 domínios variáveis, 124-125, **Fig. 3.12**
 ligação a superantígenos, 206-207
 ligação peptídeo:MHC, 132-133
 domínios/regiões C, **Fig. 3.12**
 fragmentos FAB, 124-125, **Fig. 3.11**
 pontes dissulfídicas, **Fig. 3.12**
 região da dobradiça, **Fig. 3.12**
 segmentos CDR3, *spectratyping*, 763, **Fig. A.34**
- Receptores de células T (TCRs), vias de sinalização, 228-244, **Fig. 6.12, Fig. 6.18**
 associação com o CD4, 231
 associação com o CD8, 231
 ativação do fator de transcrição
 cascata da MAP quinase, 235-236 *ver também* MAP quinase, cascata
 complexo CD3, 228-229
 correceptores *ver* CD4; CD8
 fator nuclear de células T ativadas, 237
 ITAMs, 229-230, **Fig. 6.10, Fig. 6.18**
 Fosforilação, 231-232
 Fyn, proteína quinase, 231
 Lck, proteína quinase, 231
 Src, tirosina quinase, 231-233
 ZAP-70, ativação, 232-233, **Fig. 6.16**
 ZAP70, ligação, 232-234, **Fig. 6.14**
- ITIMs, **Fig. 6.29**
- LAT, 232-233, **Fig. 6.16**
- proteína quinase C, 235-236
- RasGRP, 235-236
- SLP-76, 232-233, **Fig. 6.16**
- ZAP-70, 223-224, 232-234, **Fig. 6.12, Fig. 6.14, Fig. 6.16, Fig. 6.18**
 ativação da LAT, 232-233, **Fig. 6.16**
 fosforilação de proteínas de arcabouço, 223-224
 SLP-76, ativação, 232-233, **Fig. 6.16**
- Receptores de células T, $\alpha:\beta$
 alojamento nos linfonodos, CCL19 (MIP-3 β), 302-303
 cadeia α , 123-125, **Fig. 3.12**
 domínios/regiões C, 124-125
 genes, 156-158, **Fig. 4.9**
 organização gênica, **Fig. 4.11**
 suscetibilidade à asma, **Fig. 13.8**
- cadeia β , 123-125, **Fig. 3.12**
 desenvolvimento de células T, 282-287, **Fig. 7.24**
 genes, 156-157
 organização gênica, **Fig. 4.11**
 desenvolvimento, **Fig. 7.19**
 estrutura, **Fig. 3.28**

- Receptores de células T, $\gamma\delta$, 124-125, 137-138
- cadeia δ
- deleção, **Fig. 4.15**
 - deleção gênica, **Fig. 7.24**
 - desenvolvimento, 281-283
 - organização gênica, 158-159, **Fig. 4.11, Fig. 4.14**
 - segmentos gênicos V (variável), **Fig. 4.11**
- cadeia γ
- desenvolvimento, 281-283
 - organização gênica, 158-159, **Fig. 4.11, Fig. 4.14**
 - segmentos gênicos V (variável), **Fig. 4.11**
- estrutura, 133-134, **Fig. 3.28**
- rearranjos gênicos ver Rearranjos gênicos, TCRs
- $\gamma\delta$
- reconhecimento do antígeno, 159
- Receptores de citotoxicidade natural (NCRs), células NK, 99-101
- Receptores de glucagon, **Fig. 2.8**
- Receptores de linfócitos variáveis (VLRs)
- agnatos, 721-723, **Fig. 16.8**
- Receptores de morte, apoptose, 247
- Receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), 13-14, 54
- Receptores de transcritos semelhantes às imunoglobulinas (ILT), **Fig. 2.57**
- Receptores de varredura, 48, 55
- macrófagos, 337-338, **Fig. 2.8**
- Receptores do complemento, 11
- Receptores do fator de necrose tumoral (TNFR), 245, 360-361, **Fig. 8.35**
- apoptose, 248, **Fig. 6.32**
 - ativação dos macrófagos, **Fig. 8.41-8.42**
 - desenvolvimento dos tecidos linfoides, **Fig. 7.37**
 - síntese, macrófagos, 368
 - tipo I (TNFR-I), **Fig. 7.37**
 - vias de sinalização, **Fig. 16.4**
 - RIP, 248, **Fig. 6.32**
 - via da lmd vs., 715-716
- Receptores inibidores de morte (KIR), 97-100
- ação das células NK, **Fig. 2.56**
 - estruturas, 97-99, **Fig. 2.58**
 - evolução, 724-725
 - motivos ITIM, **Fig. 6.29**
 - organização genômica, **Fig. 2.57**
 - transdução de sinais, 98-100
- Receptores ligados à proteína G (GPCRs), 250-253
- receptores de quimiocinas, **Fig. 2.45**
 - vias de sinalização, 251-253, **Fig. 6.37**
 - adenilato ciclase, 251-252
 - CAMP, 251-252
 - fosfolipase C, 251-252
 - mudanças conformacionais, 251-252
 - tirosina quinase, 251-252
 - ver também receptores específicos
- Receptores semelhantes ao Toll (TLRs), 54, 56-60
- autoantígenos, 601-602, **Fig. 14.5**
 - bactérias/microrganismos comensais, 479-480
 - camundongos, 713-714
 - distribuição
 - células dendríticas, 329, 336-337
 - células dendríticas plasmacitoides, 336-337
 - invertebrados, 714-716
 - macrófagos, 337-338, **Fig. 2.8**
- doenças
- doenças autoimunes, 632-633
 - eczema, 574-576
 - infecção por *Salmonella typhi*, **Fig. 2.18**
- estrutura, repetições rica em leucina, 714-715
- evolução, 714-716, **Fig. 16.11**
- evolução da resposta imune, 709
- resposta imune adaptativa, 714-716
 - resposta imune inata, 712-716
- funções efetoras, 58-59
- ativação do NF κ B, 249-251, **Fig. 6.35**
 - desenvolvimento de células T_H2, 427
 - ligação ao LPS, 422-423
 - produção de IL-2, **Fig. 10.6**
 - reconhecimento da estrutura molecular, 56
- genes, 56
- hipótese da contrarregulação, 562
 - ligação ao adjuvante, 691-692
- ligantes, **Fig. 2.16**
- proteína MyD88 ver MyD88
- sistema imune de mucosa, 474
- vacinas tumorais, 683-684
- vias de sinalização, 57-58, 249-251, **Fig. 2.20-21, Fig. 6.35-36, Fig. 6.36-37**
- células dendríticas ver Células dendríticas
 - conservação evolutiva, 713-714, **Fig. 16.3**
 - domínio TIR, 249-250, **Fig. 6.35**
 - domínios de morte, **Fig. 6.35**
 - fator de transcrição NF κ B, 249-251, **Fig. 6.35**
 - IKK, **Fig. 6.36**
 - IRAK, **Fig. 6.35**
 - IRF-3, **Fig. 6.36**
 - JNK, **Fig. 6.35**
 - NF κ B, **Fig. 6.36**
 - P38, **Fig. 6.35**
 - quinase MAP, 249
 - quinase PI-3, 249
 - TAK1, **Fig. 6.35**
 - TBK1, **Fig. 6.36**
 - ver também subtipos específicos; tipos específicos
- Receptores Toll (*Drosophila melanogaster*), 712-714
- receptor semelhante ao Toll, 714-715
 - vias de sinalização, 713-715, **Fig. 16.3**
- Recombinação
- homóloga, 775, **Fig. A.45**
 - mudança de isotipo, **Fig. 4.27**
 - regra 12/23, **Fig. 4.5**
 - somática ver Recombinação somática
 - troca, células B vs. células T, **Fig. 4.28**
 - V(D)J ver Recombinação V(D)J
- Recombinação de troca, células B vs. células T, 171, **Fig. 4.28**
- Recombinação homóloga, **Fig. A.45**
- camundongos nocautes, 775, **Fig. A.45**
- Recombinação somática, 145-146
- células B vs. Células T, **Fig. 4.28**
 - definição, 144-145
 - genes de imunoglobulinas, **Fig. 4.2**
 - genes de TCRs, **Fig. 4.10**
 - união dos segmentos gênicos V/J, 145
- Recombinação V(D)J, 147-150, **Fig. 4.7, Fig. 4.10**
- cadeias pesada vs. leves, 149-150
 - células B vs. células T, **Fig. 4.28**
 - desenvolvimento de células B, **Fig. 7.11**
 - enzimas, 150, 152-153
 - integrases retrovirais vs., 150
 - ligação direta D-D, 149
 - mecanismos, 150, 152-153
 - proteínas RAG, 150
 - regra 12/23, 147-148, 150
 - sequências flanqueadoras, 147-148
 - sequência sinal de recombinação, 147-148, 150
 - TCRs, **Fig. 4.10**
 - defeitos, 156
 - ver também Rearranjos gênicos
- Recombinase V(D)J, 150
- codificação da RAG, 150
 - desenvolvimento de células B, 261-263
- Reconhecimento do não-próprio, 203-206
- Reconhecimento imunológico, 3
- Reconhecimento ligado
- ativação de células B, 380-381
 - autotolerância, 381-382
 - eficácia de vacinas, 381-382
- Redutases tiol, processamento do antígeno, 190-191
- Região constante (imunoglobulinas), 16, 111-112, 143, **Fig. 1.14, Fig. 3.1**
- cadeia leve ver a seguir
 - cadeia pesada ver a seguir
 - coexpressão IgM/IgD, **Fig. 4.18**
 - construção da região variável, **Fig. 4.4**
 - estrutura, 113-114, **Fig. 3.5**
 - região variável vs., 117
 - flexibilidade juncional da região variável, 116, **Fig. 3.4**
 - mecanismos de mudança de isotipo, **Fig. 9.12**
 - organização genômica, **Fig. 4.17**
- Região constante (imunoglobulinas), cadeia leve (C_L), 114, **Fig. 3.1**
- estrutura, 114
 - segmentos gênicos C_{κ} , **Fig. 4.4**
 - segmentos gênicos C_{λ} , **Fig. 4.4**
 - ver também Cadeias leves (L); Região variável (imunoglobulinas)
- Região constante (imunoglobulinas), cadeia pesada (C_H), 160
- domínio C_{H1} , **Fig. 3.1**
 - domínio C_{H2} , 114, **Fig. 3.1**
 - domínio C_{H3} , 114, **Fig. 3.1**
 - estrutura, 113-114
 - mudança de isotipo, 171-173, **Fig. 9.12**
 - ver também Cadeias pesadas (H), imunoglobulinas; Região variável (imunoglobulinas)
- Região constante (TCRs) ver Receptores de células T (TCRs), estrutura
- Região da dobradiça
- imunoglobulinas, 114, **Fig. 3.3-3.4**
 - TCRs, **Fig. 3.12**
- Regiões C ver Regiões constantes (imunoglobulinas)
- Regiões de pauta de leitura (FR), 117-119, **Fig. 3.6**

- Regiões de troca, 173-174, **Fig. 4.27**
ver também tipos específicos
- Regiões determinantes da complementaridade (CDRs), 119, **Fig. 3.7**
- anticorpos, **Fig. 3.6-3.7**
 geração da diversidade, **Fig. 4.8**
 hipermutação somática, 390-391
 interações com o antígeno, **Fig. 3.8**
- ligação a gp120, 120
 ligação do antígeno, 120
- TCRs, **Fig. 3.13**
 alça CDR3, 154, 157-158
 estrutura, **Fig. 3.13**
 ligação do complexo peptídeo:MHC, 132-134, **Fig. 3.22**
ver também regiões hipervariáveis (HV)
- Regiões hipervariáveis (HV), 117-119, **Fig. 3.6-3.7**
 diversidade juncional, **Fig. 4.8**
 subtração/adção de nucleotídeos, 154
ver também Regiões determinantes de complementaridade (CDRs)
- Regiões variáveis (imunoglobulinas), cadeia leve (V_L), **Fig. 3.1**
 cadeia κ , 153-154
 organização germinal, **Fig. 4.4**
 estrutura, 114
 segmentos gênicos, **Fig. 4.2**
ver também Cadeias Leve (L)
- Regiões variáveis (imunoglobulinas), cadeia pesada (V_H), **Fig. 3.1**, **Fig. 4.2**
 estrutura, 114
 segmentos gênicos, 145, 147, 153-154, **Fig. 4.2**
 V_H1 , **Fig. 4.4**
 V_H2 , **Fig. 4.4**
 V_H3 , **Fig. 4.4**
ver também tipos específicos
- Regiões variáveis (TCRs), 124-125, 143, **Fig. 3.12**
 desenvolvimento de células T, **Fig. 7.23**
 ligação peptídeo:MHC, 132-133
 segmentos gênicos, **Fig. 4.9**, **Fig. 4.12**
 cadeia α , 283-284, **Fig. 4.11-4.12**
 cadeia β , 156, **Fig. 4.11-4.12**
 cadeia δ , **Fig. 4.11**
 cadeia γ , **Fig. 4.11**
- Regulador autoimune (AIRE) *ver* AIRE (regulador autoimune)
- Rejeição crônica de enxertos, 641-642
- Rejeição de enxerto, 34-36, 635-647
 antígenos de histocompatibilidade secundários, 637-639, **Fig. 14.40-14.41**
 infecções virais, 639
 apresentação de aloantígenos, 639-640, **Fig. 14.43**
 alorreconhecimento direto, 639, **Fig. 14.42**
 alorreconhecimento indireto, 639-640
 leucócitos passageiros, 639
- células T, 636-637, **Fig. 14.39**
 eliminação, 660-661
- células T CD4 CD25, 606, 644-645
- células T reguladoras, 644-645
- compatibilidade do MHC, 635-637, **Fig. 14.40**
 doença hospedeiro *versus* enxerto, 637
 ensaio de diluição limitante, 644
 reação de linfócitos mistos, 643-644, **Fig. 14.46**
 definição, 597
 hiperaguda, 640-641, **Fig. 14.44**
 moléculas do MHC de classe I, 637
 prevenção
 anticorpos anti-CD4, **Fig. 15.5**
 células T CD4 CD25, 661
 primeiro estágio, 636
 resposta alorreativa, 637
 segundo estágio, 637
 terapia com anticorpos monoclonais, 660-662
 xenoenxertos, 641
- Rejeição de enxerto hiperaguda, 641, **Fig. 14.44**
- Reovírus, via de infecção, 476
- Repetição da proteína de controle do complemento (CCP), 80
- Resíduos de ancoramento, **Fig. 3.19**
 MHC de classe I, 130, 132
 sequência motivo, 200-201
 MHC de classe II, **Fig. 3.21**
- Resíduos de fucose, via do complemento da ligação da lectina, 65-66, **Fig. 2.15**
- Resposta de anticorpos
 adaptativa, 436-437
 definição, 111
 infecção pelo HIV, **Fig. 12.28**
 ligação à lisozima da clara do ovo, **Fig. 3.10**, **Fig. 3.14**
 primária, 26, **Fig. 1.24**
 regulação, 435-436
 repertório, 143
 definição, 144-145
 resposta celular *vs.*, 687-688, 692
 secundária, 26, **Fig. 1.24**
 afinidade, **Fig. 10.19**
 tempo de produção, **Fig. 1.24**
 título, 737
 vacinação contra o tétano, 688
 vacinação para difteria, 688
- Resposta de fase aguda, 92-94, **Fig. 2.52**
 aitoquinas, **Fig. 2.44**, **Fig. 2.51**
- Resposta imune, 2
 adaptativa *ver* Resposta imune adaptativa
 componentes, **Fig. 1.4**
ver também componentes específicos
 defeitos *ver* Doenças autoimunes, imunodeficiências
 discriminação próprio/não-próprio, 597-599
ver também Doenças autoimunes; Auto-tolerância
 evolução, **Fig. 16.1**
 falhas, 495-551
 evasão *ver* Evasão imune
 patogênese de doenças, 504
ver também Imunodeficiência
 fase tardia, **Fig. 10.28**
 fases, 39-40, **Fig. 2.1**, **Fig. 10.28**
 funções efectoras, 3
 imediata, **Fig. 10.28**
 inata *ver* Resposta imune inata
 infecção pelo HIV, **Fig. 12.28**
 manipulação, 663-707, 773-778
 anticorpos *ver* Terapia com anticorpos
 fármacos imunossupressores *ver* Fármacos imunossupressores
 infecções, 685-700
 vacinas *ver* Vacinação; Vacinas
ver também fármacos específicos
 mucosa *ver* Tecido linfóide associado a mucosas (MALT)
- precoce induzida, 39, **Fig. 10.28**
 primária *ver* Resposta imune primária
 protetora *ver* Imunidade protetora, sistemas redundantes, 506-507
 quantificações *in vivo*, 769-770
 regulação, 3
 secundária *ver* Resposta imune secundária
- Resposta imune adaptativa, 2, 419-456, **Fig. 2.1**
 ativação, 27, **Fig. 10.2**
 ativação das APCs, 12
 papel da imunidade inata, 12
 características, **Fig. 2.13**
 seleção clonal, 14-15
 controle de doenças, 36-38
 curso da infecção
 deficiência, **Fig. 10.3**
 demora antes da resposta efetiva, 26
 dependência da resposta imune inata, 39-40, 419, 422-424
 evolução, 718-728, **Fig. 16.11**
 forças seletivas, 726-728
 peixe cartilaginoso, 722-724
 transposons, 722-725, **Fig. 16.9**
 imunidade inata *vs.*, 709, **Fig. 2.13**
 mecanismos efetores, 27-38
 resposta imune secundária *ver* Resposta imune secundária
 sistemas de reconhecimento/receptores, 24-34, **Fig. 2.13**
 supressão, superantígenos, 207
ver também Imunidade mediada por células; Resposta imune humoral; Componentes específicos
- Resposta imune humoral, 28, 377-418
 análise, 736
 ativação das células B *ver* Células B
 células T_H2 , 352
 definição, 377, 770
 imunoglobulinas *ver* Anticorpos; Imunoglobulinas;
isotipos específicos
 inibição dos patógenos, **Fig. 12.5**
ver também Anticorpos
- Resposta imune inata, 2, 39-109, **Fig. 2.1**
 características, **Fig. 2.13**
 citocinas, 419
ver também citocinas específicas
 contra bactérias, **Fig. 1.8**
 curso, 421-423
 defesas iniciais, 40-53
Drosophila melanogaster, 710, 712-713
 evasão, 43-44
 evolução, 710-719
 complemento, 715-718
 genética comparativa, 710-711, **Fig. 16.1**
 peptídeos antimicrobianos, 711-713
 receptores semelhantes ao Toll, 712-716
 fagócitos, 48-51
 induzida precocemente, **Fig. 2.1**
 inflamação, 50-52, 329
 nas superfícies epiteliais, 46-47
 próprio *vs.* não-próprio, 13-14
 receptores, 53-60, **Fig. 2.13**
 resposta de fase aguda *ver* Resposta de fase aguda
 resposta imune adaptativa, 419, 422-424, **Fig. 2.13**
 resposta imune adaptativa *vs.*, 709

- resposta induzida contra infecção, 81-103
tolerância, 609
ver também componentes específicos
- Resposta imune mediada por células primárias
definição, 322
- Resposta imune primária, **Fig. 10.17**
definição, 419, 732-733
fases, **Fig. 10.28**
infecções virais, **Fig. 2.55**
maturação da afinidade, **Fig. 10.20**
resposta imune secundária vs., 440
humoral, **Fig. 10.18**
ocorrência de hipermutação somática, 442-443
- Resposta imune secundária, **Fig. 10.17**
definição, 732-733
maturação da afinidade, **Fig. 10.20**
resposta imune primária vs. *ver* Resposta imune primária
- Resposta imune terciária, definição, 732-733
- Ressonância plasmônica de superfície (SPR), 763-765, **Fig. A.35**
- Restrição ao MHC, 111, 231, 290-291, **Fig. 5.20**
alorreatividade, **Fig. 5.21**
definição, 203-204
descoberta, 201-204
desenvolvimento de células T, 290-292
desvantagens nas novas vacinas, 695
vacinas para tumores, 683-684
- Retículo endoplasmático (RE), **Fig. 5.1**
exportação do MHC de classe II, CLIP, **Fig. 5.9**
produção do complexo peptídeo:MHC de classe I, 183-184
retenção do MHC de classe I, **Fig. 5.5**
adenovírus, 190
transporte do peptídeo, **Fig. 5.3**
- Retículo endoplasmático rugoso, células plasmáticas, **Fig. 1.23**
- Retrovírus
integrases, recombinação V(D)J vs., 150
vias de infecção, 476
- R-Ficoeritrina (PE), **Fig. A.17**
imunofluorescência indireta, 748-749
- RFX5*, gene/proteína, mutações, 518-519
- RFXANK*, gene/proteína, mutações, 518-519
- RFXAP*, gene/proteína, mutações, 518-519
- Rho, vias de sinalização, 224
- Ricina A, imunotoxinas, 682
- RICK, sistema imune de mucosa, 476
- Rickettsia*, 41, **Fig. 10.16**
- RIG-I expressão do interferon, 94
- Rim
expressão do MHC, **Fig. 3.27**
transplante, **Fig. 14.45**
- Rinite alérgica (febre do feno), 572, **Fig. 13.2**
crônica, **Fig. 13.1**
etiologia, **Fig. 13.15**
fatores genéticos, 560
mecanismos, **Fig. 13.1**
- Rinovírus, via de infecção da mucosa, 695-696
- RIP, sinalização do receptor do TNF, 248, **Fig. 6.32**, **Fig. 16.4**
- Rituximab (anti-CD20)
tratamento da anemia hemolítica autoimune, 665
tratamento da crioglobulinemia essencial mista, 665
- tratamento do linfoma não-Hodgkin, 681, **Fig. 15.23**
- tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, 665
- RNA, de dupla fita, 94
- Rodamina, 748-749, **Fig. A.17**
- Rodopsina, **Fig. 2.45**
- Rotavírus, via de infecção, 476-477
- Rubéola, vacina viva atenuada, 693
- Sabin, vacina da pólio, vacinação oral, 695-696
- Sais de alumínio, 691, **Fig. A.4**
- Salmonella*, 474
polimerização da flagelina, **Fig. 9.18**
via de infecção, 404
- Salmonella typhi*
choque séptico, 57-58
dano dos tecidos, 43
interferência da resposta imune, 477-478
receptores semelhantes ao Toll, **Fig. 2.18**
via de infecção, 476
mucosa, 695-696
- Salmonella typhimurium*
choque séptico, 57-58
variação antigênica, 498
via de infecção, 476, **Fig. 11.20**
- Sarampo, vírus
imunossupressão, 502, 524-525
mortalidade, **Fig. 11.2**
prevalência de alergia, 562
vacinas, 687
campanha de imunização bem-sucedida, **Fig. 1.35**
necessidade, **Fig. 15.26**
vivo/atenuado, 693
- SARS (síndrome respiratória aguda severa), 43-44
- SBDS*, gene, 513
- SCF, receptor *ver* Kit (c-Kit:CS117)
- scFV, anticorpos monoclonais vs., 747
- Schistosoma mansoni*, **Fig. 10.16**
balanço TH1/TH2, 699-700
eosinofilia, 413-414
formação do granuloma, 504
ligação do eosinófilo, **Fig. 9.33**
patologia, 504
vacinas
IL-2 como adjuvante, 693
infecções crônicas, 698
necessidade, **Fig. 15.26**
- scid*, camundongo, 152-153, 516-517
curso da infecção, **Fig. 10.3**
enxertos recíprocos com camundongos *nude*, **Fig. 7.17**
- SCID *ver* Imunodeficiência combinada severa
- SDF-1 (CXCL12:pBSF) *ver* CXCL12 (fator de crescimento derivado de células estromais:SDF-1)
- Sec61, complexo, 189
- Secreção hepatobiliar, imunoglobulina secretora A (slgA), 469, **Fig. 11.14**
- Secretora, IgA *ver* Imunoglobulina A (IgA)
- Segmentos de hélices- α , fenda de ligação do peptídeo na molécula do MHC, 128
- Seleção negativa
células T *ver* Células T, desenvolvimento
definição, 257-258
desenvolvimento de células B, **Fig. 9.11**
hipermutação somática, 389-391
tolerância periférica, 303-305
- Seleção positiva
células B, **Fig. 9.11**
definição, 257-258
desenvolvimento de células T *ver* Células T, desenvolvimento
hipermutação somática, 389-391
- Selectinas, 87
características, **Fig. 2.47**
extravasamento de leucócitos, 88-89
extravasamento/diapedese de linfócitos, **Fig. 8.4**
ver também tipos específicos
- Sensibilização, 430-431, 555-564
alergias, 516-564
- Separação celular ativada por fluorescência *ver* Citometria de fluxo (FACS)
- Sepse
bactérias gram-negativas, **Fig. 2.50**
definição, 91
- Sequência codificadora de secreção, síntese de IgM, **Fig. 4.19**
- Sequência espaçadora, 147-148, **Fig. 4.5**
- Sequência sinal de recombinação (RSS), **Fig. 4.5**
evolução, 723-724
mecanismos de ação, **Fig. 4.7**
rearranjo dos genes TCR, 156
recombinação V(D)J, 147-148, 150
- Sequências flanqueadoras *ver* Recombinação V(D)J
- Sequências motivo, resíduos de ancoramento do MHC de classe I, 200-201
- Sequências nãoâmeros, **Fig. 4.5**
recombinação V(D)J, 147-148
- Serglicina, células T citotóxicas, **Fig. 8.38**
- Serina esterases, liberação por mastócitos, 566-567
- Serpinas (inibidores de serina proteinases), 78-79
- SH2, domínios (Homologia Src 2), **Fig. 6.2**
quinases Src, **Fig. 6.15**
transdução de sinais, 222, **Fig. 6.3**
- SH2D1A*, gene, síndrome imunoproliferativa ligada ao X, 521
- SH3, domínios (Homologia Src 3), **Fig. 6.2**
quinases Src, **Fig. 6.15**
transdução de sinais, **Fig. 6.3**
- Shigella, 474
interferência da resposta imune, 477-478
via de infecção, 476, **Fig. 11.21**
via de infecção da mucosa, 695-696
- SHIP, ITIMs, 242-243
- SHP
ITIMs, 242-243
vias de sinalização de citocinas, 247
- Sialil-Lewis^x
extravasamento de leucócitos, 89, 514, **Fig. 2.49**
ligação à selectina, 514
sulfatado, 89
ação das células NK, **Fig. 2.56**
alojamento das células T, **Fig. 8.5**
- Siglec-H, células dendríticas plasmacitoides, 336-337
- Sinais coestimuladores, **Fig. 2.23**
ativação de células T, **Fig. 8.19**
ausência, anegia de célula T, **Fig. 8.23-8.24**
definição, 323-324
expressão induzida por patógenos, 50-51, 58-60

- independência das células T efectoras, **Fig. 8.25**
interações células T-APC ver Células apresentadoras de antígenos (APC), interações com as células T
- Sinais de ligação, **Fig. 4.7**
recombinação V(D)J, 150
- Sinalização diferencial de células T ver Receptores de células T (TCRs)
- Sinalização do Notch
desenvolvimento de células T, 274-275
desenvolvimento de células T_{H2}, 351
- Sinapse imunológica, 231, **Fig. 6.13**
complexo de ativação supramolecular central, 231
complexo de ativação supramolecular periférico, 231
liberação de moléculas efectoras, 356
- Síndrome angioneurótica hereditária, 512-513
- Síndrome articular e cutânea neurológica infantil crônica (CINCA), 588
- Síndrome autoinflamatória fria familiar (FCAS), 588, **Fig. 13.33**
- Síndrome da desregulação alérgica autoimune ligada ao X (XLAAD), 625
- Síndrome da febre periódica hereditária, 50-51
- Síndrome da hiper IGM ligada ao X, 360-361, 510-511, 558-559, **Fig. 12.7, Fig. 12.11**
etiologia, 510
infecções por *Pneumocystis carinii*, 511
mutações no ligante CD40, 510
- Síndrome da hiper-IgD, 588, **Fig. 13.83**
- Síndrome da hiper-IgM, 360-361, 390-392, 510
infecções extracelulares, 509-510
- Síndrome da imunodeficiência adquirida ver AIDS
- Síndrome de Blau, 588-589, **Fig. 13.33**
- Síndrome de Bloom, 516-517, **Fig. 12.7**
- Síndrome de Chediak-Higashi, 514-515, 522-523, **Fig. 12.13**
- Síndrome de DiGeorge, 275-276, 518-519, **Fig. 12.7**
- Síndrome de Goodpasture
associação com o HLA, **Fig. 14.33**
colágeno tipo IV, 618-619, **Fig. 14.19, Fig. 14.24**
patogênese, 618-619, **Fig. 14.19, Fig. 14.24**
reações de hipersensibilidade do tipo II, 618-619
- Síndrome de Griscelli, 522-523
- Síndrome de Muckle-Wells, 588, **Fig. 13.33**
- Síndrome de Omenn, 152-153, 516-517, **Fig. 12.14**
mutações na proteína RAG, 152-153
- Síndrome de Sézary, monoclonalidade, **Fig. 7.43**
- Síndrome de Shwachman-Diamond, 513
- Síndrome de Sjögren, 610, **Fig. 14.1**
transferência *in utero*, 612
- Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), 356, 518, **Fig. 12.7**
- Síndrome do choque tóxico, 403, **Fig. 9.23**
bactérias/microrganismos comensais, 479-480
superantígenos, 207
- Síndrome do linfócito nu, 292-293, 250-251
- Síndrome hemofagocítica, 522
- Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), 360-361, 626, **Fig. 14.32**
defeitos gênicos, **Fig. 14.30, Fig. 14.32**
- Síndrome linfoproliferativa ligada ao X, 521, **Fig. 12.7**
proteína associada ao SLAM, 521
SH2D1A, gene, 521
- Síndrome periódica associada ao receptor do TNA (TRAPS), 587, **Fig. 13.33**
- Síndrome poliglandular autoimune tipo 1 ver Distrofia ectodérmica-candidíase-poliendocrinopatia autoimune (APECED)
- Síndrome urêmica hemolítica, 79, 81
- Sintase de óxido nítrico induzível (iNOS), ativação de macrófagos, 368
- Sistema de coagulação, imunidade inata, 52
- Sistema gastrointestinal
administração do antígeno, 734
barreira contra a infecção, 47, 457
efeito da ativação dos mastócitos, **Fig. 13.11**
IgA, 400-401
microrganismos comensais ver Bactérias/microrganismos comensais
patógenos, **Fig. 11.18**
reservatório do HIV, 535
sistema imune ver Tecido linfóide associado ao intestino (GALT); Sistema imune de mucosa via de infecção, 420-421, 458-459, 476-478, **Fig. 2.2, Fig. 2.5, Fig. 11.2**
- Sistema imune de mucosa, 457-493, **Fig. 11.1**
ativação de células T, 465-467, **Fig. 11.11**
antígenos de linfócitos cutâneos, 465-466
CCR4, 465-466
integrina $\alpha 4:\beta 7$, 465-466
características; **Fig. 11.3**
células dendríticas, 485-487
indução de tolerância, 485-487
produção de IL-10, 486-487
células T CD4, 471
células T 472-473
CCL5 (RANTES), receptores, 470
CCR9, 470
células T de memória, 470
integrina $\alpha 4:\beta 7$, 470
proporção CD4:CD8, 470
secreção de citocinas, 470-471
circulação dos linfócitos, 464-467, **Fig. 11.11-11.12**
ácido retinoico, 465-466
caderina E, **Fig. 11.12**
CCL19, 464-465
CCL21 (quimiocina de tecido linfóide secundário:SLC), 464-465
CCL25 (TECK), 465-466, **Fig. 11.12**
CCL28 (quimiocina epitelial de mucosa:MEC), 465-466
CCL28, **Fig. 11.12**
CCR10, **Fig. 11.12**
CCR7, 464-465, **Fig. 11.11**
CCR9, 465-466, **Fig. 11.11-11.12**
células T, **Fig. 11.11**
integrina $\alpha 4:\beta 7$, 465-466, **Fig. 11.11-11.12**
MAdCAM1, 465-467, **Fig. 11.12**
selectina-L, **Fig. 11.11-11.12**
vênulas endoteliais altas, 464-465, **Fig. 11.11**
como sistema imune original, 459-460
compartimentalização, 481
definição, 457
indução de tolerância, 478-479, **Fig. 11.24**
células T reguladoras, 481, **Fig. 11.24**
fator de crescimento e transformação- β , 481, **Fig. 11.24**
IL-12, **Fig. 11.24**
- linfopoiética do estroma tímico, 481, **Fig. 11.24**
prostaglandina E2, 481, **Fig. 11.24**
ver também Imunoglobulina A (IgA), secretora
- inflamação fisiológica, 486-487
- linfócitos efectores, 464-465
- mastócitos, infecção helmíntica intestinal, 484-485, **Fig. 11.27**
- organização, 457-474
epitélio, 457-474
regulação, 474-488
homeostasia, 477-480
resposta a bactérias comensais, 483
células T reguladoras, 481
doença de Chron, 483
doença inflamatória intestinal, 483
fator de crescimento e transformação- β , 481
inibição do NF κ B, 482, **Fig. 11.25**
linfopoiética do estroma tímico, 481
prevenção da inflamação, 482, **Fig. 11.25**
prostaglandina E2, 481
resposta à infecção, 474-488
CARD15, 475-476
CARD4, 475-476
CCL1, **Fig. 11.19**
CCL2 (MCP-1), 476, **Fig. 11.19**
CCL20, 476, **Fig. 11.19**
CCL3 (MIP-1 α), 476
CCL4 (MIP-1 β), 476
CCL5 (RANTES), 476
CCR6, 476
células epiteliais, 475-476, **Fig. 11.19**
CXC8, **Fig. 11.19**
CXCL1 (GRO α), **Fig. 11.19**
CXCL8 (IL-8), 476-477
defensina- β , **Fig. 11.19**
endocitose, 474
IL-12, 477-478
IL-18, 477-478
inflamação localizada, 474-476
NOD1, 475-476, **Fig. 11.19**
NOD2, 475-476, **Fig. 11.19**
patógenos, **Fig. 11.18**
receptores semelhantes ao Toll, 474
RICK, 476
ver também patógenos específicos
- Sistema linfático, 2, 5, 19, **Fig. 1.18**
disseminação da infecção, **Fig. 10.2**
- Sistema nervoso central, reservatório do HIV, 535
- Sistema quinina, 52
- Sistema vesicular intracelular, **Fig. 5.1**
compartimento MIIc, **Fig. 5.10**
patógenos, **Fig. 5.2**
processamento do antígeno, **Fig. 5.8**
- Sítios de ligação do antígeno, 111, 117-120
regiões determinantes de complementaridade ver Regiões determinantes de complementaridade (CDRs)
ver também Regiões variáveis (imunoglobulinas)
- Sítios imunologicamente privilegiados, 603-605, **Fig. 14.17**
autotolerância, 603-605, **Fig. 14.2**
definição, 603
- Sítios privilegiados, evasão imune do tumor, 674-676, **Fig. 15.14**

- SLAM, interações de proteínas associadas a SLAM, 521
- SLC *ver* CCL21 (quimiocina de tecido linfóide secundário:SLC)
- SLP-76
via de sinalização do TCR, 232-233, **Fig. 6.16**, **Fig. 6.18**
ZAP-70, 232-233, **Fig. 6.16**, **Fig. 6.16**
- SOCs, proteínas, vias de sinalização de citocinas, 247
- Soroconversão, infecção pelo HIV, 527-528, 536-537, **Fig. 12.28**
- Sorologia, definição, 737
- Soronegativos, indivíduos, desenvolvimento da AIDS, 528-529
- Sorotipos, 496, **Fig. 12.1**
- Southern blotting*, **Fig. 4.1**
análise de tumores de células B, **Fig. 7.39**
análise de tumores de células T, **Fig. 7.39**
- SP-A, 54
- SP-D, 54
- Spectratyping*, 762-763, **Fig. A.34**
- Src, quinase Src terminal (CSK), 232-233, **Fig. 6.15**
- Src 2, homologia *ver* SH2, domínios (Homologia Src 2)
- Src 3, homologia *ver* SH3, domínios (Homologia Src 3)
- Src tirosina quinase
ativação, **Fig. 6.15**
balsas lipídicas, **Fig. 6.7**
domínio SH2, **Fig. 6.15**
domínio SH3, **Fig. 6.15**
ITAMs, 239
TCRs, vias de sinalização, 231-233
- Staphylococcus aureus*, **Fig. 9.23**, **Fig. 10.16**
anticorpos, 437
proteína A *ver* Proteína A
proteína G, 162
superantígeno, **Fig. 5.22**
- STAT1, camundongos nocaute, 671-672
- STAT3, defeitos de doença de autoimunidade, **Fig. 14.31**
- STAT4, defeitos de doença de autoimunidade, **Fig. 14.31**
- STAT6
camundongos nocaute, 563
desenvolvimento de células T_H2, 351
- STATS *ver* JAK/STAT, vias de sinalização
- Streptococcus*,
antígenos de parede celular, febre reumática, **Fig. 14.19**
como bactérias extracelulares, 41
- Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), **Fig. 10.16**
agamaglobulinemia de Bruton ligada ao X, 508
anticorpos, 437
anticorpos naturais, 102-103
células B B-1 e, 102-103
dano aos tecidos, 43
esquemas de vacinação, **Fig. 15.25**
evasão imune, 496
polissacarídeos capsulares, 690
como antígeno timo-independentes, **Fig. 9.18**
sorotipos, 496, **Fig. 12.1**
- Streptococcus pyogenes*, **Fig. 9.23**
- Strongyloides*, mastocitose, 413-414
- Superantígenos, 206-207, **Fig. 5.22**
bacterianos, **Fig. 5.22**
definição, 502
enterotoxinas estafilocócicas, 502
ligação ao MHC, 206-207
ligação às células T, 206-207
domínio variável do TCR, 206
papel nas doenças, 207
produzidos por, 206
síndrome do choque tóxico, 207
supressão da resposta imune adaptativa, 207
toxina da síndrome do choque tóxico-1, 502
vírus da raiva, 207
vírus do tumor mamário de camundongos, 207
vírus Epstein-Barr, 207
ver também antígenos específicos
- Superóxido dismutase, **Fig. 2.10**
- Supressão imune dominante, 605-606, **Fig. 14.9**
- Syk, tirosina quinase
ativação, **Fig. 6.24**
ativação do BLNK, 239-240
células B *ver* Receptores de células B (BCRs), vias de sinalização
ITAMs, 239
- Syk/ZAP-70, ativação dos ITAMs, **Fig. 6.16**
- T, linfócitos *ver* Células T
- T10, reconhecimento de células T $\gamma:\delta$, 208-209
- T20, reconhecimento de células T $\gamma:\delta$, 208-209
- Tacrolimus (FK506), 654-657
ativação da NFAT, 233-234
derivação, 656-657
efeitos adversos, 657
efeitos da IL-2, 344
mecanismos de ação, 656-657, **Fig. 15.3-15.4**
ligação da proteína ligadora de FK, 657
vias de sinalização, 657-658
transplantes, 642
- TAK1, sinalização do receptor semelhante ao Toll, **Fig. 6.35**
- Tamanho do peptídeo, complexo peptídeo:MHC de classe II, 130, 132-133
- Tanercept, tratamento da artrite reumatoide, 663
- TAP, genes
indução do interferon, 198
localização, 198
mutações, 518-519
- TAP *ver* Transportadores associados com o processamento do antígeno (TAP)
- TAPA-1 (CD81) complexo correceptor de célula B, **Fig. 6.25**
- Tapasina (TAPBP)
gene, **Fig. 5.11**
indução do interferon, 198
localização, 198
produção do complexo peptídeo:MHC de classe I, 188, **Fig. 5.5**
- TARC *ver* CCL17 (TARC)
- Tat, gene/proteína, 534, **Fig. 12.24-12.25**
ligação a ciclina T1, 534
ligação a quinase dependente de ciclina 9, 534
- TBK1, sinalização do receptor semelhante ao Toll, **Fig. 6.36**
- TCF-1 (fator-1 de células T), desenvolvimento de células T, **Fig. 7.25**
- TCP-1, complexo em anel (TRiCs), 186
- Tec, quinases
ativação da fosfolipase C- γ , 233-235, **Fig. 6.16**
ligação ao BLNK, 239-240
vias de sinalização, **Fig. 6.18**
- Tecido conjuntivo, eosinófilos, 567
- Tecido linfóide associado à mucosa (MALT), 9, 20-22, 300-301, 460-463
células T
IL-5, 470
IL-10, 470
secreção de interferon- γ , 470
definição, 462-463
IgA secretora *ver* Imunoglobulina A (IgA)
purificação de linfócitos, 753-755
resposta a patógenos *ver* infecções específicas
ver também tipos específicos
- Tecido linfóide associado ao intestino (GALT), 20-22, 300-301, 460-463, **Fig. 11.4**
captura do antígeno, 462-464, **Fig. 11.8**
quimiocinas, 463
Transcitose, 462-463
ver também Placas de Peyer
células dendríticas *ver* Células dendríticas
desenvolvimento, 462-463
epitélio
células T CD8, 364, **Fig. 11.10**
linfócitos efetores, 464, **Fig. 11.10**
folicúlos linfóides solitários, 460-463
lâmina própria, **Fig. 11.4**
células plasmáticas, 364, **Fig. 11.10**
células T CD4, 364, **Fig. 11.10**
células T CD8, 364, **Fig. 11.10**
eosinófilos, 364
linfócitos, **Fig. 11.4**
linfócitos efetores, 464, **Fig. 11.10**
macrófagos, 364, **Fig. 11.10**
mastócitos, 364, **Fig. 11.10**
linfócitos intraepiteliais *ver* Linfócitos intraepiteliais (IELs)
placas de Peyer *ver* Placas de Peyer
- Tecido linfóide associado aos brônquios (BALT), 22, 462-463
- Tecido linfóide periférico, 439
- Tecido linfóide associado às vias nasais (NALT), 462-463
- Tecido linfóide periférico (secundário), 9-10, 20-22, 323-342, **Fig. 1.17**
APC, **Fig. 8.10**
células, 299-300
células dendríticas, 299-300
células T
ativação, 423-424
circulação, 384, **Fig. 8.2**
desenvolvimento de células T reguladoras, 504
circulação de células B, 442
circulação de células B, células B virgens, 384-386
controle de citocinas/quimiocinas, **Fig. 7.37**
desenvolvimento, 300-302
desenvolvimento de células B, 435-436, **Fig. 7.39**
anergia, 272-273
efeitos da família de necrose tumoral, 300-302
estrutura, 300-302
funções, 18-22

- linfócitos, 257-258, 299-309
 macrófagos, 337-338
 plasmoblastos, 437
- Tecidos epiteliais
 mastócitos, 564-566
 sistema imune de mucosa, 457-474
 transporte de IgA, 164, 400-401
 transporte de isotipos, **Fig. 9.19**
- Tecidos linfóides
 apresentação do antígeno, 323-324
 associado a mucosas, 20-21
 associado aos brônquios, 22
 células T virgens
 alojamento, 323-328, **Fig. 8.3**
 circulação, 323-324, 327-329
 centrais (primários), 9-10
 distribuição no organismo, **Fig. 1.7**
 funções, 19
 periféricos *ver* Tecido linfóide periférico (secundário)
 secundário *ver* Tecido linfóide periférico (secundário)
 ver também tecidos/órgãos específicos
- Tecidos linfóides centrais (primários), 9-10, 257
 ver também tecidos específicos
- Tecidos não-sanguíneos, isolamento de linfócitos, 753-755
- TECK (CCL25), circulação de linfócitos MALT, 465-466, **Fig. 11.12**
- Tecnologia do DNA recombinante, vacinas vivas atenuadas, 693, **Fig. 15.30**
- Teoria da diversificação somática, 143
- Teoria da seleção clonal, 14, **Fig. 1.11**
 como princípio central da imunidade adaptativa, 15
 postulados, **Fig. 1.12**
 princípios, 14, **Fig. 1.11**
- Teoria germinal, produção da diversidade de anticorpos, 143
- Terapia antirretroviral, infecção por HIV *ver* HIV
- Terapia antirretroviral combinada, infecção pelo HIV, 541, **Fig. 12.28**
- Terapia biológica, definição, 663
- Terapia com anticorpos, 659-662
 doenças autoimunes, 664-665
 monoclonal *ver* Anticorpos monoclonais
 ver também Anticorpos, utilização
- Terapia fármacos/enzima dirigida por anticorpo (ADEPT), 682
- Terapia gênica somática, 523-525
- Teste da tuberculina, 770
 como reações de hipersensibilidade do tipo IV, 582-584, **Fig. 13.29**
 mecanismo, **Fig. 13.1**
- Teste de Coombs, 743-744, **Fig. A14**
 anticorpos anti-imunoglobulinas, 743-744
 detecção da doença hemolítica do recém-nascido, 743-744, **Fig. A.14**
 direto, 744
 incompatibilidade Rhesus, 744, **Fig. A.14**
 indireto, 744
- Teste de Coombs
 direto, 744
 indireto, 744
- Testes, 770-773
- Tétano *ver* *Clostridium tetani*
- Texas red, **Fig. A.17**
 imunofluorescência indireta, 748-749
- ThPOK (indutor de células T semelhantes ao POZ/Kruppel), 293-294
- Thy-1, ligação ao glicosilfosfatidilinositol, 226
- TIM, família gênica
 alergias, 559-560
 suscetibilidade à asma, **Fig. 13.8**
- Timectomia, 275-276, 773
- Timo, 9
 camundongos *nude*, 275-276
 células dendríticas intratímicas, 275-276
 células epiteliais corticais, **Fig. 7.16**
 cadeia invariável, 294-295
 cathepsina-L, 294-295
 funções de apresentação de antígenos, 294-295
 seleção positiva, **Fig. 7.32**
 seleção positiva de células T, 293-295
 córtex, 274-275, 280-281
 organização celular, **Fig. 7.15**
 subtipos de timócitos, **Fig. 7.21**
 timócitos duplo-negativos, 279-281
 desenvolvimento de células T reguladoras, 504
 defeitos gênicos, 518-520
 desenvolvimento de células T *ver* Células T, desenvolvimento
 epitélio reticular, 275-276
 estroma, 274-275
 desenvolvimento, 275-276
 papel no desenvolvimento das células T, 275-276
 tipo do MHC, 289-291
 estrutura, 274-276, **Fig. 7.15**
 corpúsculo de Hassall, **Fig. 7.15**
 epitélio subcapsular, **Fig. 7.15**
 junção cortico-medular, **Fig. 7.15**
 expressão do MHC, **Fig. 3.27**
 linfopoiese, 257
 medula, 274-275, 280-281
 organização celular, **Fig. 7.15**
 subtipos de timócitos, **Fig. 7.21**
 timócitos de positividade única, 279-280
 purificação de linfócitos, 753-755
 rearranjo dos genes do TCR, 156
- Timócitos
 de positividade única, **Fig. 7.19-7.20**
 duplo-negativos *ver* Células T, desenvolvimento
 duplo-positivos *ver* Células T, desenvolvimento
 linfopoiese, **Fig. 7.2**
 localização, **Fig. 7.21**
 moléculas de superfície celular, **Fig. 7.19**
 morte (apoptose), **Fig. 7.18**
 organização, **Fig. 7.15**
 ver também Células T, desenvolvimento
- Timócitos de positividade única *ver* Células T, desenvolvimento
- Timoma, 312-313
 monoclonalidade, **Fig. 7.43**
- Tiolredutase lisossomal induzida pelo interferon gama (GILT), 190-191
- Tipagem, leucemia linfoblástica aguda, 309-310
- Tipagem sanguínea, 636, 641, 739-740
 compatibilidade, 636, 641
 hemaglutinação, **Fig. A.8**
- TIR, domínio, sinalização do receptor semelhante ao Toll, 249, 250, **Fig. 6.35**
- Tireoidite de Hashimoto, 609, **Fig. 14.1**
 associação com o HLA, **Fig. 14.33**
 genética, 627
 patogênese, 617-618
- Tireoidite, prevalência, 598
- Tirosina quinase, 220
 cascata *ver* cascatas específicas
 ligadas não-covalentemente, receptores, 220
 receptores de antígenos de linfócitos, 229-230
 vias de sinalização do GPCR, 251-252
 ver também tipos específicos
- Tirosinase, como antígeno tumoral, **Fig. 15.17**
- Título
 anticorpos, 737
 definição, 737
- Tolerância, ao próprio *ver* Autotolerância
- Tolerância, indução
 células dendríticas de mucosa, 485-487
 sistema imune de mucosa
- Tolerância a altas doses, definição, 734
- Tolerância a baixas doses, definição, 734
- Tolerância central, 600-601
 definição, 268-270, 598
 desenvolvimento de doenças autoimunes, 601
- Tolerância fetal, 645-647
 secreção de citocinas, 646-647
- Tolerância imunológica *ver* Autotolerância
- Tolerância infecciosa, 605-606, **Fig. 14.9**
- Tolerância oral, 477-480, 669, 695-696, **Fig. 11.22**
 células T efectoras, 478-479
 desenvolvimento, 578-579
 mecanismos, 478-479
 células T reguladoras, 478-479
 fator de crescimento e transformação- β , 478-479
 modelos animais experimentais, 478-480, **Fig. 11.22**
 resposta de IgE, 478-479
- Tolerância periférica, 600
 anergia, 600
 autoantígenos, 600
 células T, 303-305
 células T reguladoras, 600
 definição, 269-270, 599
 deleção, 600
 desenvolvimento, 303-305
- Tolerância reguladora, 605-606
- Tonegawa, Susumu, 16
- Tonsilas, 20-21, 300-301, 460, **Fig. 11.5**
 linguais, 460-461, **Fig. 11.5**
- Tonsilas, 20-21, 460-461, **Fig. 11.5**
- Tonsilas linguais, 460-461, **Fig. 11.5**
- Tonsilas palatinas, 460-461, **Fig. 11.5**
- Tool, via, definição, 58-60
- Toxina botulínica, **Fig. 9.23**
- Toxina da síndrome do choque tóxico-1 (TSST-1), 207, **Fig. 9.23**
 como superantígeno, 502
- Toxina eritrogênica, **Fig. 9.23**
- Toxinas
 autoimunidade, 632
 bacteriana, **Fig. 9.23**
 degradação, bactérias/microorganismos comensais, 479-480

- neutralização, **Fig. 9.4**
 IgA, 403
 IgG, 402-403
 resposta imune, 339
- Toxinas de *Pseudomonas*, imunotoxinas, 682
- Toxoides, vacinação, 403
- Toxoplasma gondii*, 485-486, 499-500
 células T_H1, 425-426
- TRADD
 ligação ao FADD, 248, **Fig. 6.32**
 proteína adaptadora TNFR-1, 248, **Fig. 6.32**
- TRAF-1, 248, **Fig. 6.32**
- TRAF-2, 248, **Fig. 6.32**
- TRAF-6, sinalização do receptor semelhante ao Toll, 250, **Fig. 6.36, Fig. 16.3**
- TRAFs (fatores associados ao receptor de TNF)
- Transativador do MHC de classe II (CIITA), 199
 mutações, 518-519
- Transcitose, 400
 captura do antígeno GALT, 462-463
 IgA, **Fig. 9.20**
- Transcrição gênica, interferon- α , 198-199
- Transcriptase reversa, HIV ver HIV
- Transcriptase reversa-reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), citocinas, 767-768
- Transdução de sinais
 balsas lipídicas, 225-226
 complexos de sinalização multiproteicos, 221-222
 domínios de interação das proteínas, 222
 fosfotirosinas, 222
 proteínas adaptadoras, 222, **Fig. 6.3**
 proteínas de sustentação, 222, **Fig. 6.3**
 definição, 219
 degradação de proteínas, 226-227, **Fig. 6.8**
 mensageiros secundários de pequenas moléculas, 222-223, **Fig. 6.4**
 definição, 223
 proteínas G pequenas, 224, **Fig. 6.5**
 recrutamento para a membrana, proteínas de sinalização, 224-225, **Fig. 6.8**
 fosforilação, 225, **Fig. 6.8**
 ligação dos lipídeos, 225, **Fig. 6.8**
 reconhecimento da proteína G, 225, **Fig. 6.8**
 terminação, 226-227, **Fig. 6.8**
- Transferase deoxinucleotidil terminal (TdT)
 adição de nucleotídeos N, 155-156
 camundongos nocautes, 152-153
 desenvolvimento de células B, **Fig. 7.10, Fig. 7.45**
 desenvolvimento de células T, 285-286, **Fig. 7.25, Fig. 7.46**
 rearranjos gênicos de imunoglobulinas, **Fig. 4.7, Fig. 4.8**
 recombinação V(D)J, 150
- Transferência *in utero* ver Transferência placentária
- Transferência placentária
 doenças autoimunes, 611-612, **Fig. 14.5, Fig. 14.14**
 transferência de imunoglobulinas, **Fig. 4.16**
 isotipos, **Fig. 9.19**
 transporte de IgG, 401
- Transformação maligna, vírus Epstein-Barr, 499-500
- Transglutaminase tecidual (tTG)
 autoanticorpos, 578-579, **Fig. 13.23**
 doença celíaca, 576-579
- Translocação retrógrada, estimulação por citomegalovírus, 190
- Translocações
 definição, 312-313
 tumores de células B, **Fig. 7.44**
- Translocações cromossômicas
 leucemia mieloide crônica, 678-679
 linfoma folicular, 312-313
 tumores de células B, 312-313, **Fig. 7.44**
 tumores de linfócitos, 312-313
- Transplante, 642-643
 aloenxertos, 636
 alogênico, 203-205
 autoenxertos, 636
 ciclosporina A, 642
 enxertos singênicos, 636
 fármacos imunossupressores, 642
 órgãos usados, **Fig. 14.45**
 reconhecimento do não-próprio, 203-206
 rejeição ver Rejeição de enxertos
 tacrolimus (FK506), 642
- Transplante cardíaco, **Fig. 14.45**
- Transplante de córnea, **Fig. 14.45**
- Transplante de medula óssea, **Fig. 12.15, Fig. 14.45**
 depleção de células T doadoras, 662
 imunodeficiência, 644
 doença enxerto *versus* hospedeiro, 523, **Fig. 12.15-12.16**
 doença hospedeiro *versus* enxerto, 523, **Fig. 12.15-12.16**
 doenças de imunodeficiências, 523-525, **Fig. 12.16**
 efeito leucemia *versus* enxerto, 644
 infecções oportunistas, 644
 reconstituição de células T, 290-291
 rejeição ver Rejeição de enxertos
 terapia com Campath-1H, 660-661
- Transplante de órgãos, terapia Campath-1H, 660-661
- Transplantes alogênicos, 203-205
- Transportadores associados ao processamento do antígeno, 183-184, **Fig. 5.3**
 dependência de ATP, 183-184
 formação do complexo peptídeo:MHC de classe I, 188, **Fig. 5.5**
 função, função do HLA-DM *vs.*, 194
 genes (TAP1/TAP2), **Fig. 5.11**
 inibição do vírus do herpes simples, 190
 mutantes
 apresentação do antígeno, 187
 defeitos nas dobras do MHC de classe I, 188-189
- Transporte placentário, 549-550
- Transposases, recobinase RAG *vs.*, 723-724
- Transposons
 evolução da resposta imune adaptativa, 722-725, **Fig. 16.9**
 evolução dos genes de imunoglobulinas, **Fig. 16.9**
 evolução dos genes RAG, 152-153, **Fig. 16.9**
- Transtuzumab (Herceptin), tratamento do câncer de mama, 680-681
 tratamento, 682-683
- Trato reprodutivo
 células T $\gamma\delta$, **Fig. 7.23**
 via de infecção, **Fig. 2.2**, 420-421
- Trato respiratório
 administração do antígeno, 734
 síntese/secreção de IgA, 400-401
 via de infecção, 420-421, **Fig. 2.5**
 barreiras, 45-47
- Trato urogenital masculino, reservatório do HIV, 535
- Treponema pallidum*, evasão imune, 499-501
- Trichinella spiralis*, mastocitose, 413-414
- Trichuris trichiura*, **Fig. 11.26**
- TRIF, sinalização do receptor semelhante ao Toll, 250-251, **Fig. 6.36**
- TRIM 5 α , infecção pelo HIV, 538-539
- Tripanossomas, **Fig. 10.16**
 glicoproteína variante-específica (VSG), 498, **Fig. 12.3**
 variação antigênica, 498, **Fig. 12.3**
- Tripanossomíase, 498
- Triptase, liberação pelos mastócitos, 566-567, **Fig. 13.12**
- Trofoblastos, tolerância fetal, 646-647
- Trombocitopenia, fármacos citotóxicos, 655-656
- TRP2, antígenos tumorais, **Fig. 15.17**
- Tuberculose ver *Mycobacterium tuberculosis*
- Tumor
 AIDS, 527-528
 antígenos ver a seguir
 células T, **Fig. 7.42**
 evasão imune, 671-676, **Fig. 15.4**
 autoantígenos, **Fig. 15.14**
 baixa imunogenicidade, 672-673, **Fig. 15.14**
 camundongos nocaute para perforina, 671-672
 camundongos nocaute RAG, 671-672
 camundongos nocaute STAT1, 671-672
 células T $\gamma\delta$, 671-673
 células T reguladoras, 674-675
 expressão da proteína do vírus Epstein-Barr, 680, **Fig. 15.20**
 imunoeditoração, 671-672
 imunossupressão, 674-675, **Fig. 15.14**
 interferon- α , 672-673
 interferon- γ , 672-673
 modulação antigênica, **Fig. 15.4**
 perda do MHC de classe I, 674, **Fig. 15.15-15.16**
 sítios privilegiados, 674-676, **Fig. 15.14**
- imunologia
 células NK, 674, **Fig. 15.16**
 modelos animais, 671-673
 terapia ver a seguir
- Tumor, terapia, 669-686
 anticorpos monoclonais ver Anticorpos monoclonais
 intensificação imune, 682-686
 citocinas, 684-686, **Fig. 15.24**
 fator estimulante de colônias de macrófagos e granulócitos, 685-686, **Fig. 15.24**
 intensificação da apresentação do antígeno, 685-686
 resposta imune protetora, 670-672
 transferência adotiva de células T, 671-672
 vacinação, 669-671, 678-679, 682-686, **Fig. 15.10**
 antígenos MAGE, 678-679, 683-684
 estimulação de receptores semelhantes ao Toll, 683-684
 ver também Antígenos tumorais

- Tumores hematopoiéticos, imunossupressão, 524-525
- TUNEL, ensaio, apoptose, 766, **Fig. A.38**
- Ubiquitina, via dependente de, 183-185, 226-227, **Fig. 6.8**
 associação com o Cbl, 226-227, **Fig. 6.8**
- Urocordados, sistema do complemento, 716-717
- Urticária (papula e rubor), 574, **Fig. 13.2**
 crônica, 574
 etiologia, **Fig. 13.15**
 mecanismos, **Fig. 13.1**
- Uveíte anterior aguda, associação com o HLA, **Fig. 14.33**
- V, regiões *ver* Regiões Variáveis (imunoglobulinas)
- Vaccínia, vírus
 ação dos macrófagos, 368-369
 evasão imune, **Fig. 12.5**
 vetores
- Vacina viva atenuada *ver* Vacinas
- Vacinação, 36-38, 685-700
 alvo na apresentação de antígeno, 696-698
 definição, 731
 descoberta, 1
 esquemas recomendados, 696-697, **Fig. 15.25**
 história, 685-686
 infecções crônica, 698-699
 profilática, HIV, 541-542
 reforço, **Fig. 10.19**
 toxoide, 403
 tumores *ver* Tumores, terapia
 vias, 695-696
 injetável vs. oral, 696-697
ver também Imunização
- Vacinação oral, 734
 vacina pólio Sabin, 695-696
- Vacinação profilática, HIV, 541-542
- Vacinas
 adjuvantes, 691-692
 atenuadas, 686
 conjugadas, 689-690
 desenvolvimento por imunogenética reversa, 694-695, **Fig. 15.31**
 DNA *ver* Vacinas de DNA
 eficácia, reconhecimento ligado, 381-382
 futuros desenvolvimentos, **Fig. 15.26**
 mecanismos de ação, **Fig. 9.5**
 morta, 685-686
 necessidades, 687-688, **Fig. 15.27**
 resposta celular vs. de anticorpo, 687-688, 692
 peptídeo, 694-695
 tumores, 683-684
 polissacarídeo capsulares, 689-690
 polissacarídeos, **Fig. 9.5**
 subunidade, HIV, 541-542
 vírus do papiloma humano-16, 683-684
 viva atenuada
 bacteriana, 694
 caxumba, 693
 HIV, 536-537
 métodos tradicionais, 693, **Fig. 15.30**
 poliomielite, 693
 rubéola, 693
 técnicas de DNA recombinante, 693, **Fig. 15.30**
 varicela, 693
 viral, 693, 695-696
ver também doenças/infecções específicas
- Vacinas acelulares, *Bordetella pertussis*, 689
- Vacinas de DNA, 695-697
 CTLA-4 como adjuvante, 696-697
 fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos, 696-697, **Fig. 15.32**
 HIV, 538-539, 541-542
 mecanismos, 695-697, **Fig. 15.32**
- Vacinas de subunidades, HIV, 541-542
- Vacinas integrais, *Bordetella pertussis*, 689
- Vacinas mortas, 686
- Varição alélica, MHC, **Fig. 5.18**
- Variáveis, regiões (imunoglobulinas), 15, 111-113, **Fig. 1.14, Fig. 3.1**
 cadeia leve *ver* Regiões variáveis (imunoglobulinas), cadeia leve (VL)
 cadeia pesada *ver* Regiões variáveis (imunoglobulinas), cadeia pesada (VH)
 estrutura, 113-114, **Fig. 3.5**
 cadeia leve, 114
 regiões constantes vs., 117
 evolução, 723-725
 flexibilidade da junção do domínio constante, 116, **Fig. 3.4**
 gráfico de variabilidade, 117-118, **Fig. 3.6**
 regiões de leitura, 117-119, **Fig. 3.6**
 regiões hipervariáveis *ver* Regiões hipervariáveis (HV)
 segmentos gênicos, 146-148
 adição de nucleotídeos N, 154-156
 análise por enzimas de restrição, **Fig. 4.1**
 controle do rearranjo, **Fig. 4.5**
 D, segmento de ligação, 154
 definição, 145-146
 enzimas envolvidas na recombinação, **Fig. 4.7**
 frequência do uso, 153-154
 grupamento, 147-148
 mecanismos de recombinação, **Fig. 4.6**
 mutações, 310-311
 número de cópias, **Fig. 4.3**
 organização genômica, **Fig. 4.4**
 pseudogenes, 147
 recombinação somática, 145, **Fig. 4.2**
 união dos segmentos gênicos J, 145
 variação, **Fig. A.13**
ver também Regiões constantes (imunoglobulinas), cadeia leve (CL)
- Varicela *ver* Vírus da Varicela Zoster
- Variola
 erradicação/bioterrorismo, **Fig. 1.2**
 vacina, 1, **Fig. 1.2**
 erradicação da doença, 686
- Variolação, 686
- Vasos linfáticos, 19, **Fig. 1.7, Fig. 1.18**
 aferentes, 19
 eferentes, **Fig. 1.18, Fig. 9.9**
- Vasos sanguíneos
 efeitos da ativação de mastócitos, **Fig. 13.11**
 inflamação, 52
 permeabilidade, **Fig. 1.8**
- lesão, 52
 reações de hipersensibilidade do tipo III, 580-582
- Vav, complexo correceptor de células B, **Fig. 6.25**
- VCAM-1
 ação das células NK, **Fig. 2.56**
 desenvolvimento das células B, **Fig. 7.3**
 expressão nas células endoteliais, 441
 interações com as células T, **Fig. 8.6, Fig. 10.9**
 interações com os leucócitos, **Fig. 8.7**
 ligação a integrina $\alpha_4\beta_1$, 430-431
 ligação ao VLA-4, 337-338
- Veia subclávida esquerda, **Fig. 1.7**
- Veias trabeculares, **Fig. 1.19**
- Veneno
 anticorpos neutralizantes, 403
 resposta imune, 339
- Vênulas endoteliais altas (HEVs), 324-325
 CD34-35, 325
 células T virgens, 324, 328
 circulação dos linfócitos MALT, 464-465, **Fig. 11.11**
 GlyCAM-1, expressão, 325
 interações com as células T, **Fig. 8.5**
 linfonodos, 300-301, **Fig. 9.9**
 MAdCAM-1, 325
- Vênulas pós-capilares, **Fig. 1.18**
- Vermes parasitas (helmintos)
 fagócitos, 409-410
 ligação de eosinófilos, **Fig. 9.33**
 mecanismos de imunidade, **Fig. 10.16**
- Vermes *ver* Parasitas (helmintos)
- Verrugas, hipogamaglobulinemia, síndrome da mielocatexia e infecções (WHIM), 514
- Vesículas endocíticas, preparação do complexo peptídeo:MHC de classe II, **Fig. 5.10**
- Vesículas intracelulares, apresentação do antígeno pelo MHC de classe II, 33-34, **Fig. 1.31**
- Via da MAP quinase-Ras
 CD28, 242-243
 vias de sinalização de citocinas, 248
- Vias aéreas
 efeitos da ativação dos mastócitos, **Fig. 13.11**
 hiper-reatividade, asma alérgica, 572
 infecções, **Fig. 2.2**
 remodelamento, asma alérgica, 572
- Vias de sinalização, 219-256
 autoimunidade, **Fig. 14.32**
 células T citotóxicas, 364
 citocinas *ver* Citocinas
 definição, 219
 desenvolvimento das células T, 293-294
 efeitos da ciclosporina A, 657-658
 efeitos da rapamicina, 658-659
 efeitos do tacrolimus (FK506), 657-658
 receptores de antígenos *ver* Receptores de antígenos
 receptores de NK inibidores, 98-100
ver também componentes específicos
- Vibrio cholerae*, **Fig. 9.23, Fig. 10.16**
 via de infecção, 476
 via de infecção de mucosa, 695-696
 toxina, **Fig. 9.23**
 como adjuvante, 693
- Videomicroscopia com intervalo de tempo, 749

- Vif*, 535, **Fig. 12.24**
Vif, proteína, 534
 Vigilância imune, definição, 671-672, **Fig. 15.13**
 Vírus, 1, 41
 brotamento de células CHO, **Fig. 1.27**
 evasão imune, 189-190, **Fig. 5.6-5.7**
 hemaglutinina, como antígeno timo-dependente, **Fig. 9.18**
 oncogenes, antígenos tumorais, 678-679, **Fig. 15.18**
 produção de superantígeno, 206
 resposta imune, **Fig. 10.16**
 anticorpos neutralizantes, 403-404, **Fig. 9.25**
 apresentação de antígeno pelo MHC de classe I, 33-35, **Fig. 1.30**
 ativação de células B, **Fig. 9.4**
 células NK, 96-97, **Fig. 2.55**
 endocitose mediada por receptor, **Fig. 9.25**
 exploração, 501
 fases, **Fig. 10.28**
 interferon, 94-96, **Fig. 2.54**
 primária, **Fig. 2.55**
 resposta de células T citotóxicas, 31, **Fig. 1.27**
 vacinas vivas-atenuadas, 693, 695-696
 Vírus, infecções
 ação das células T citotóxicas, 362, **Fig. 8.30**
 mecanismos de ação, **Fig. 8.36**
 apresentação do antígeno pelo MHC de classe I, 135-137
 captura do antígeno pelas células dendríticas, 331-332, 335-336, **Fig. 8.12**
 células dendríticas, 335-336
 imunodeficiência, 506
 rejeição do enxerto vs., 639
 resposta imune primária, **Fig. 2.55**
 Vírus coxsackie B4, infecção, camundongos NOD (diabéticos não-obesos), 632-633
 Vírus da Hepatite B, vacinas, esquemas de vacinação, **Fig. 15.25**
 Vírus da imunodeficiência de símios (SIV), experimentos com vacinas, 542-543
 Vírus da imunodeficiência humana ver HIV
 Vírus da Influenza, **Fig. 10.16**
 ação do interferon, 95-96
 anticorpos neutralizantes, 497
 apresentação de antígeno, 332-333
 deriva antigênica, 497, **Fig. 12.2**
 desenvolvimento de vacinas vivas, 693
 H5N1, gripe aviária, 693-694
 hemaglutinina, 403, 739-740
 anticorpos neutralizantes, 497, **Fig. 12.2**
 mutações de ponto, 497
 tipagem sanguínea, **Fig. A.8**
 mudança antigênica, 497-498, **Fig. 12.2**
 neuraminidase, 497
 pandemia, 497-498
 pecado antigênico original, **Fig. 10.27**
 via de infecção pela mucosa, 695-696
 Vírus da raiva, superantígenos, 207
 Vírus do herpes humano 8 (HHV8) ver Sarcoma de Kaposi, vírus (KSHV-HHV8)
 Vírus do herpes simples tipo 2, vacinas, 699
 Vírus do mixoma de coelho, evasão imune, **Fig. 12.5**
 Vírus do papiloma humano-16 (HPV-16)
 antígenos tumorais
 câncer cervical, 678, 683-684
 vacinas, 685
 Vírus do tumor mamário de camundongo (MMTV)
 superantígenos, 207
 Vírus Ebola, 437
 Vírus herpes do sarcoma de Kaposi (KSHV/ HHV-8)
 AIDS, 538-539
 receptores ITAMs, 239-240
 Vírus herpes simples (HSV)
 células T reguladoras, 505
 evasão imune
 inibição da imunidade humoral, **Fig. 12.5**
 inibição do peptídeo:MHC de classe I, 190, **Fig. 5.6, Fig. 12.5**
 infecções, apresentação de antígenos, 332-333
 inibição do TAP, 190, **Fig. 5.6-5.7**
 latência 498-499, **Fig. 12.4**
 Vírus Sincicial Respiratório (RSV), 504
 broquiolite, 504
 prevalência na alergia, 562, **Fig. 13.10**
 Vírus varicela zoster
 AIDS, 538-539
 latência, 498-499
 recorrência, 498-499
 vacina
 esquemas, **Fig. 15.25**
 viva-atenuada, 693
 Vitamina D₃
 proporção T_H1:T_H2, 668, **Fig. 15.10**
 propriedades imunomoduladoras, 668, **Fig. 15.10**
 VLA-4
 células T CD4 armadas, **Fig. 8.26**
 células T citotóxicas maduras, 337-338
 desenvolvimento das células B, **Fig. 7.3**
 interação dos leucócitos, **Fig. 8.7**
 interações com as células T, **Fig. 8.6, Fig. 10.9**
 ligação a VCAM-1, 337-338
 ligação do Natalizumab, 664, **Fig. 15.8**
 VLA-5, ação das células NK, **Fig. 2.56**
 VLAs, antígenos de ativação muito tardia, integrina de leucócitos, 326
 Vpr, 535, **Fig. 12.24**
 Vpr, proteína, 534
 Vpré-B, 264-265, **Fig. 7.7, Fig. 7.10, Fig. 7.45**
 desenvolvimento das células B, regulação da transcrição, 265
 Vpu, **Fig. 12.24**
 Vpu, proteína, 534
 Western blotting, 751-752, **Fig. A.21**
 Wilm, antígeno tumoral, **Fig. 15.17**
 XCL1 (Linfotactina) ver Linfotactina (XCL1)
 Xenoenxerto, rejeição de enxerto, 641
 XLAAD (síndrome da disregulação alérgica autoimune ligada ao X), 625
 Yersinia pestis
 interferência na resposta imune, 477-478
 produção da proteína Yop, 477-478
 via de infecção, 476
 Yop, proteína, *Yersinia pestis*, 477-478
 ζ, cadeia,
 defeitos gênicos, **Fig. 14.32**
 ZAP-70 (proteína-70 associada a ζ)
 ativação, **Fig. 6.24**
 LAT, 232-233, **Fig. 6.16**
 proteína quinase Lck, 232-233
 TCRs, vias de sinalização, 232-233, **Fig. 6.16**
 desenvolvimento de células T, 285-286, **Fig. 7.25, Fig. 7.46**
 SLP-76, ativação, 232-233, **Fig. 6.16**
 TCRs, vias de sinalização ver Receptores de células T (TCRs), vias de sinalização
 vias de sinalização ver Receptores de células T (TCRs), vias de sinalização
 Zimógenos, 52, 61-62, 77-79
 Zinkernagel, Rolf, 203-204
 Zona clara, centros germinativos, 386-387, **Fig. 9.10**
 Zona do manto
 baço ver Baço
 centros germinais, 386-387, **Fig. 9.10**
 Zona escura, centros germinativos, 387-388, **Fig. 9.10**
 Zona marginal
 baço, 299-300
 células B, 299-300, 306-308
 células B vs., **Fig. 7.40**
 células B-1 vs., **Fig. 7.40**
 funções, 306-308
 moléculas de superfície celular, 306-307
 polpa branca, 299-300
 Zonas de células T
 aprisionamento de células B, **Fig. 9.7**
 nos linfonodos, 19